

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vaxzevria™ injektionsvätska, suspension
Vaccin mot covid-19 (ChAdOx1-S [rekombinant])

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Detta är en flerdos injektionsflaska som innehåller 8 respektive 10 doser om 0,5 ml (se avsnitt 6.5).

1 dos (0,5 ml) innehåller:

Schimpans-adenovirus som kodar för SARS-CoV-2 spike-glykoprotein (ChAdOx1-S)*, minst $2,5 \times 10^8$ infektiösa enheter (Inf.E)

*Framställt i genetiskt modifierade humana embryonala njurceller (HEK 293-celler) och genom rekombinant DNA-teknologi.

Denna produkt innehåller genetiskt modifierade organismer (GMO).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje dos (0,5 ml) innehåller cirka 2 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension (injektion).

Suspensionen är färglös till svagt brun, klar till svagt ogenomskinlig med ett pH på 6,6.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vaxzevria är avsett för aktiv immunisering för att förebygga covid-19 orsakad av SARS-CoV-2 hos individer som är 18 år och äldre.

Detta vaccin ska användas i enlighet med officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Individer 18 år och äldre

Vaxzevria administreras som en primär vaccinationsserie bestående av två separata doser (0,5 ml vardera). Den andra dosen ska administreras mellan 4 och 12 veckor (28 till 84 dagar) efter den första dosen (se avsnitt 5.1).

En boosterdos (tredje dos) om 0,5 ml kan administreras till individer som fullbordat den primära vaccinationsserien med Vaxzevria eller ett mRNA-covid-19-vaccin (se avsnitt 4.8 och 5.1). Den tredje dosen ska administreras minst 3 månader efter att den primära vaccinationsserien har fullbordats.

Äldre

Ingen dosjustering krävs. Se även avsnitt 5.1.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Vaxzevria för barn och ungdomar yngre än 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Vaccinet ska administreras intramuskulärt. Det rekommenderade stället är deltoideusmuskeln på överarmen.

Injicera inte vaccinet intravaskulärt, subkutant eller intradermalt.

Vaccinet ska inte blandas med andra vacciner eller läkemedel i samma spruta.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före administrering anges i avsnitt 4.4.

Anvisningar om hantering och kassering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Individer som har drabbats av trombotiskt trombocytopen syndrom (TTS) efter vaccination med Vaxzevria (se avsnitt 4.4).

Personer som tidigare har haft kapillärläckagesyndrom (se även avsnitt 4.4)

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighet och anafylaxi

Händelser av anafylaxi har rapporterats. Lämplig medicinsk behandling och övervakning ska alltid finnas omedelbart tillgängliga i händelse av en anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet. Noggrann observation i minst 15 minuter rekommenderas efter vaccination. En ytterligare dos av vaccinet ska inte ges till dem som har upplevt anafylaxi efter en tidigare dos av Vaxzevria.

Ångestrelaterade reaktioner

Ångestrelaterade reaktioner, inklusive vasovagala reaktioner (synkopé), hyperventilering eller stressrelaterade reaktioner kan förekomma i samband med vaccination som en psykologisk reaktion på nålsticket. Det är viktigt att rutiner finns på plats för att förhindra skador på grund av svimning.

Samtidig sjukdom

Vaccination ska senareläggas för individer med en akut allvarlig febersjukdom eller akut infektion. Förekomsten av en lindrig infektion och/eller låggradig feber utgör inte ett skäl för att senarelägga vaccination.

Koagulationssjukdomar

- **Trombotiskt trombocytopen syndrom (TTS):** Trombotiskt trombocytopen syndrom (TTS), i vissa fall tillsammans med blödning, har observerats i mycket sällsynta fall efter vaccination med Vaxzevria. Detta inkluderar allvarliga fall av ventrombos, inkluderat ovanliga områden såsom cerebral venös sinustrombos, splanknisk ventrombos, men även artärtrombos, samtidigt med trombocytopeni. Vissa fall hade dödlig utgång. Majoriteten av dessa fall uppkom inom de första tre veckorna efter vaccination. Rapporteringsfrekvenserna efter den andra dosen är lägre jämfört med efter den första dosen. Se även avsnitt 4.3.
TTS kräver specialiserat kliniskt omhändertagande. Hälso- och sjukvårdspersonal ska konsultera tillämpliga riktlinjer och/eller konsultera specialister (t.ex. hematologer, koagulationsspecialister) för att diagnostisera och behandla detta tillstånd.
- **Cerebrovaskulär ven- och sinustrombos:** Händelser av cerebrovaskulär ven- och sinustrombos utan trombocytopeni har observerats i mycket sällsynta fall efter vaccination med Vaxzevria. Vissa fall hade dödlig utgång. Majoriteten av dessa fall uppkom inom de första fyra veckorna efter vaccination. Denna information ska beaktas hos personer med ökad risk för cerebrovaskulär ven- och sinustrombos. Dessa händelser kan kräva andra behandlingsmetoder än TTS och hälso- och sjukvårdspersonal bör konsultera tillämpliga riktlinjer.
- **Trombocytopeni:** Fall av trombocytopeni, inklusive immunologisk trombocytopeni (ITP), har rapporterats efter att Vaxzevria har getts, vanligtvis inom de första fyra veckorna efter vaccinationen. I mycket sällsynta fall förekom dessa med mycket låga trombocyt-nivåer (< 20 000 per mikrol) och/eller förknippades med blödning. Vissa av dessa fall inträffade hos personer som tidigare haft immunologisk trombocytopeni. Fall med dödlig utgång har rapporterats. Om en person tidigare har haft en trombocytopen sjukdom, t.ex. immunologisk trombocytopeni, bör risken för att utveckla låga trombocyt-nivåer bedömas innan vaccinet administreras och trombocytövervakning rekommenderas efter vaccination.

Hälso- och sjukvårdspersonal bör vara observanta på tecken och symtom på tromboembolism och/eller trombocytopeni. De som blivit vaccinerade bör instrueras att omedelbart söka akutvård om de utvecklar symtom såsom andningssvårigheter, bröstsmärta, svullnad av ett ben, smärta i ett ben eller ihållande magsmärter efter vaccination. Utöver detta bör alla med neurologiska symtom, inkluderat kraftig eller ihållande huvudvärk, dimsyn, förvirring eller epileptiska anfall efter vaccination, eller de som får spontan blödning eller blåmärken i hud/slemhinnor (petekier) utanför vaccinationsstället efter ett par dagar, omedelbart uppsöka akut medicinsk vård.

Individer som har diagnostiserats med trombocytopeni inom tre veckor efter vaccination med Vaxzevria ska aktivt undersökas för tecken på trombos. På samma sätt ska individer som uppvisar trombos inom tre veckor efter vaccination undersökas för tecken på trombocytopeni.

Blödningsrisk vid intramuskulär administrering

Som med andra intramuskulära injektioner ska vaccinet ges med försiktighet till individer som får behandling med antikoagulantia eller till dem med trombocytopeni eller någon koagulationssjukdom (som t.ex. hemofili) eftersom blödning eller blåmärken kan uppstå hos dessa individer efter intramuskulär administrering.

Kapillärläckagesyndrom

Mycket sällsynta fall av kapillärläckagesyndrom (CLS) har rapporterats under de första dagarna efter vaccination med Vaxzevria. I vissa av fallen var det uppenbart att det fanns en historik av kapillärläckagesyndrom. Dödlig utgång har rapporterats. CLS är en sällsynt sjukdom som kännetecknas av akuta episoder av ödem som främst drabbar armar och ben samt av hypotoni,

hemokoncentration och hypoalbuminemi. Patienter som drabbas av akut kapillär-läckagesyndrom efter vaccination måste snabbt upptäckas och behandlas. Intensiv understödjande behandling är vanligen nödvändig. Personer som tidigare har haft CLS bör inte få detta vaccin. Se även avsnitt 4.3.

Neurologiska biverkningar

Guillain-Barrés syndrom (GBS) och transversell myelit (TM) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter vaccinering med Vaxzevria. Hälso- och sjukvårdspersonal ska vara uppmärksam på tecken och symtom på Guillain-Barrés syndrom och transversell myelit för att säkerställa korrekt diagnos, kunna initiera adekvat understödjande behandling, samt för att utesluta andra orsaker.

Risk för mycket sällsynta biverkningar efter en boosterdos

Risken för mycket sällsynta biverkningar (t.ex. koagulationssjukdomar, inklusive trombotiskt trombocytopen syndrom, CLS, GBS och TM) efter en boosterdos av Vaxzevria har ännu inte karakteriserats.

Immunsupprimerade individer

Effekt, säkerhet och immunogenicitet av vaccinet har inte utvärderats hos immunsupprimerade individer, inklusive individer som får immunsuppressiv behandling. Effekten av Vaxzevria kan vara lägre hos immunsupprimerade individer.

Skyddets varaktighet

Varaktigheten för vaccinets skyddseffekt är okänd eftersom den fortfarande håller på att fastställas genom pågående kliniska studier.

Vaccineffektens begränsningar

Vaccinet börjar skydda cirka 3 veckor efter första dosen av Vaxzevria. Det är möjligt att individer inte är fullständigt skyddade förrän 15 dagar efter att den andra dosen har administrerats. Liksom med alla vacciner är det möjligt att vaccination med Vaxzevria inte ger skydd till alla som vaccineras (se avsnitt 5.1).

Hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos om 0,5 ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Etanol

Detta läkemedel innehåller 2 mg alkohol (etanol) per dos om 0,5 ml. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Samtidig administrering av Vaxzevria med andra vacciner har inte studerats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad erfarenhet från användningen av Vaxzevria i gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende graviditet, embryo-/fosterutveckling, födsel eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Administrering av Vaxzevria under graviditet ska endast övervägas när den potentiella nyttan överväger de potentiella riskerna för modern och fostret.

Amning

Det är okänt om Vaxzevria utsöndras i bröstmjölk.

Överföring av anti-SARS-CoV-2 S-antikroppar via mjölk från honmöss till diande ungar observerades i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vaxzevria har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Några av de biverkningar som nämns i avsnitt 4.8 kan dock tillfälligt påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Primär vaccinationsserie

Den övergripande säkerheten av Vaxzevria baseras på en analys av poolade data från fyra kliniska fas I/II-, II/III- och III-studier utförda i Storbritannien, Brasilien och Sydafrika, och på data från ytterligare en klinisk fas III-studie utförd i USA, Peru och Chile. Vid tiden för analysen hade totalt 56 124 deltagare ≥ 18 år randomiserats och av dessa fick 33 869 minst en dos Vaxzevria och 31 217 fick två doser.

De vanligast rapporterade biverkningarna är ömhet vid injektionsstället (68 %), smärta vid injektionsstället (58 %), huvudvärk (53 %), trötthet (53 %), myalgi (44 %), sjukdomskänsla (44 %), pyrexia (inklusive febrilitet [33 %] och feber ≥ 38 °C [8 %]), frossa (32 %), artralgi (27 %) och illamående (22 %). Majoriteten av dessa biverkningar var lindriga till måttliga i svårighetsgrad och gick vanligtvis tillbaka inom några dagar efter vaccinationen.

Mycket sällsynta fall av trombotiskt trombocytopeniskt syndrom har rapporterats efter godkännande för försäljning inom de första tre veckorna efter vaccination (se avsnitt 4.4).

Efter vaccination med Vaxzevria kan mottagare uppleva flera biverkningar som inträffar samtidigt (t.ex. myalgi/artralgi, huvudvärk, frossa, pyrexia och sjukdomskänsla).

Jämfört med första dosen var biverkningarna som rapporterades efter den andra dosen lindrigare och mindre frekventa.

Reaktogeniciteten var i allmänhet lindrigare och rapporterades mindre ofta i populationen med äldre vuxna (≥ 65 år).

Säkerhetsprofilen var likartad mellan deltagarna med eller utan tidigare evidens på SARS-CoV-2-infektion vid baslinjen.

Boosterdos (tredje dos)

Säkerhetsprofilen som observerats hos individer som fick en boosterdos (tredje dos) var konsekvent med den kända säkerhetsprofilen för Vaxzevria. Inga nya säkerhetsfrågor, jämfört med biverkningar som rapporterats för den primära vaccinationsserien med Vaxzevria, har identifierats hos individer som fått en boosterdos av Vaxzevria.

Boosterdos (tredje dos) efter primär vaccination med Vaxzevria

I studie D7220C00001 fick 367 deltagare, som tidigare fått en primär vaccinationsserie med två doser av Vaxzevria, en engångsboosterdos (tredje dos) av Vaxzevria. Mediantiden mellan den andra dosen och boosterdoserna var 8,6 månader (263 dagar).

De vanligast rapporterade biverkningarna hos deltagare som tidigare vaccinerats med Vaxzevria var ömhet vid injektionsstället (54 %), trötthet (43 %), smärta vid injektionsstället (38 %), huvudvärk (34 %), myalgi (23 %) och sjukdomskänsla (22 %). Majoriteten av dessa biverkningar var lindriga till måttliga i svårighetsgrad och gick vanligtvis tillbaka inom några dagar efter vaccinationen.

Boosterdos (tredje dos) efter primär vaccination med ett mRNA-covid-19-vaccin

I studie D7220C00001 fick 322 deltagare, som tidigare fått en primär vaccinationsserie med två doser av ett mRNA-covid-19-vaccin, en engångsboosterdos (tredje dos) av Vaxzevria. Mediantiden mellan den andra dosen och boosterdoserna var 3,9 månader (119 dagar).

De vanligast rapporterade biverkningarna hos deltagare som tidigare vaccinerats med ett mRNA-vaccin var ömhet vid injektionsstället (71 %), trötthet (58 %), huvudvärk (52 %), smärta vid injektionsstället (50 %), myalgi (47 %), sjukdomskänsla (42 %), frossa (31 %) och illamående (21 %). Majoriteten av dessa biverkningar var lindriga till måttliga i svårighetsgrad och gick vanligtvis tillbaka inom några dagar efter vaccinationen.

Tabell över biverkningar

Säkerhetsprofilen som presenteras nedan baseras på en analys av data från fem kliniska studier med deltagare ≥ 18 år (poolade data från fyra kliniska studier utförda i Storbritannien, Brasilien och Sydafrika, och data från en klinisk studie utförd i USA, Peru och Chile) och på data inhämtade efter godkännande för försäljning.

Biverkningar organiseras enligt MedDRA organsystem (MedDRA System Organ Class (SOC)). Frekvenser av biverkningar definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data); inom varje organklass listas föredragna termer efter fallande frekvens och sedan efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar

MedDRA Organklass	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Trombocytopeni ^a
	Mindre vanliga	Lymfadenopati
	Ingen känd frekvens	Immunologisk trombocytopeni ^b
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Anafylaxi Överkänslighet
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk ^c
	Mindre vanliga	Yrsel Somnolens Letargi Parestesi Hypestesi

MedDRA Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Sällsynta	Facialis pares (ansiktsförlamning) ^d
	Mycket sällsynta	Guillain-Barrés Syndrom
	Ingen känd frekvens	Transversell myelit
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus
Blodkärl	Mycket sällsynta	Trombotiskt trombocytopen syndrom ^e
	Ingen känd frekvens	Kapillärläckagesyndrom Cerebrovaskulär ven- och sinustrombos ^b
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Kräkningar Diarré
	Mindre vanliga	Buksmärtor
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hyperhidros Pruritus Utslag Urtikaria
	Ingen känd frekvens	Angioödem Kutan vaskulit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Myalgi Artralgi
	Vanliga	Smärta i extremitet
	Mindre vanliga	Muskelspasmer
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Ömhet, smärta, värmekänsla, pruritus, blåmärke vid injektionsstället ^f Trötthet Sjukdomskänsla Febrilitet Frossa
	Vanliga	Svullnad, erytem vid injektionsstället Feber ^g Influensaliknande symtom Asteni

^a Övergående, lätt trombocytopeni rapporterades i kliniska studier som vanligt förekommande (se avsnitt 4.4)

^b Fall har rapporterats efter godkännande för försäljning (se även avsnitt 4.4).

^c Huvudvärk inkluderar migrän (mindre vanliga).

^d Baserat på data från den kliniska studien utförd i USA, Peru och Chile. Under perioden för säkerhetsuppföljning till 5 mars 2021 rapporterades facialis pares (ansiktsförlamning) av fem deltagare i Vaxzevria-gruppen. Debuten var 8 och 15 dagar efter första dosen och 4, 17 och 25 dagar efter den andra dosen. Alla fall rapporterades som icke-allvarliga. Inga fall av ansiktsförlamning rapporterades i placebogruppen.

^e Svåra och mycket sällsynta fall av trombotiskt trombocytopen syndrom har rapporterats efter godkännande för försäljning. Dessa inkluderade ventrombos såsom cerebral venös sinustrombos, splanknisk ventrombos samt artärtrombos (se avsnitt 4.4).

^f Blåmärke vid injektionsstället inkluderar hematom vid injektionsstället (mindre vanliga).

^g Uppmätt feber ≥ 38 °C.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Sverige

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se och inkludera tillverkningsnummer i förekommande fall.

Finland

webbplats: www.fimea.fi och inkludera tillverkningsnummer i förekommande fall.

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling för en överdos med Vaxzevria. Vid överdosering rekommenderas övervakning och eventuell symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vacciner, övriga vacciner mot virusinfektioner, ATC-kod: J07BX03

Verkningsmekanism

Vaxzevria är ett monovalent vaccin bestående av en ensam rekombinant, replikationsdefekt schimpans-adenovirusvektor (ChAdOx1) som kodar för S-glykoproteinet på SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 S-immunogenet i vaccinet uttrycks i den trimeriska prefusionskonformationen; den kodande sekvensen har inte modifierats för att stabilisera det uttryckta S-proteinet i prefusionskonformationen. Efter administrering uttrycks S-glykoproteinet på SARS-CoV-2 lokalt och stimulerar neutraliserande antikroppar och cellulär immunrespons som kan bidra till skyddet mot covid-19.

Klinisk effekt

Analys av data från studie D8110C00001

Den kliniska effekten av Vaxzevria har utvärderats baserat på en analys av studie D8110C00001: en randomiserad, dubbelblindad placebokontrollerad fas III-studie som utfördes i USA, Peru och Chile. Studien exkluderade deltagare med svår och/eller okontrollerad kardiovaskulär, gastrointestinal, lever-, njur-, endokrin/metabolisk sjukdom och neurologiska sjukdomar samt dem med gravt nedsatt immunförsvar, gravida kvinnor och deltagare med känd tidigare SARS-CoV-2-infektion. Alla deltagare är planerade att följas i upp till 12 månader för utvärdering av effekt mot covid-19-sjukdom.

Deltagare ≥ 18 år fick två doser (5×10^{10} viruspartiklar per dos motsvarande minst $2,5 \times 10^8$ infektiösa enheter) av Vaxzevria (N=17 662) eller fysiologisk koksaltlösning som placebo (N=8 550), administrerat via i.m. injektion dag 1 och dag 29 (-3 till +7 dagar). Dosintervallet var i median 29 dagar och majoriteten av deltagarna (95,7 % för Vaxzevria respektive 95,3 % för placebo) fick den andra dosen ≥ 26 till ≤ 36 dagar efter dos 1.

Demografin vid baslinjen var väl balanserad mellan Vaxzevria- och placebogruppen. Av de deltagare som fick Vaxzevria var 79,1 % 18 till 64 år (20,9 % var 65 år eller äldre) och 43,8 % av försökspersonerna var kvinnor. Av dem som randomiserades var 79,3 % vita, 7,9 % var svarta, 4,2 % var asiater och 4,2 % var amerikanska indianer eller ursprungsbefolkning från Alaska. Totalt 10 376 (58,8 %) deltagare hade minst en pre-existerande komorbiditet definierad som: kronisk

njursjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, nedsatt immunförsvar p.g.a. organtransplantation, obesitas i anamnesen (BMI \geq 30), svår hjärtsjukdom, sicklecellsjukdom, diabetes typ 1 eller 2, astma, demens, cerebrovaskulär sjukdom, cystisk fibros, högt blodtryck, leversjukdom, lungfibros, talassemi eller rökning i anamnesen. Vid tiden för analys var medianuppföljningstiden 61 dagar efter dos 2.

Slutlig bestämning av covid-19-fall gjordes av en bedömningskommitté. Total vaccineffekt och effekt uppdelad med avseende på viktiga åldersgrupper presenteras i tabell 2.

Tabell 2. Effekt av Vaxzevria mot symtomatisk covid-19-sjukdom i studie D8110C00001

	Vaxzevria			Placebo			Vaccineffekt % (95 % KI) ^b
	N	Antal fall av covid-19 ^a , n (%)	Incidens av covid-19 per 1 000 personår	N	Antal fall av covid-19 ^a , n (%)	Incidens av covid-19 per 1 000 personår	
Totalt (ålder \geq 18 år)	17 662	73 (0,4)	35,69	8 550	130 (1,5)	137,23	74,0 (65,3, 80,5)
Ålder 18 till 64 år	13 966	68 (0,5)	40,47	6 738	116 (1,7)	148,99	72,8 (63,4, 79,9)
Ålder \geq 65 år	3 696	5 (0,1)	13,69	1 812	14 (0,8)	82,98	83,5 (54,2, 94,1)

N = Antal försökspersoner som inkluderades i varje grupp; n = Antal försökspersoner som hade en bekräftad händelse; KI = Konfidensintervall.

^a Symtomatisk covid-19 som krävde positiv omvänt transkriptaspolymeraskedjereaktion (RT-PCR) och med minst 1 respiratoriskt tecken eller symtom, eller minst 2 andra systemiska tecken eller symtom enligt definition i protokollet.

^b Konfidensintervallen justerades inte för multiplicitet.

Svår eller kritisk symtomatisk covid-19-sjukdom bedömdes som ett viktigt sekundärt utfallsmått. Av alla försökspersoner som behandlades enligt protokollet rapporterades inga fall av svår eller kritisk symtomatisk covid-19-sjukdom i vaccingruppen, jämfört med 8 fall som rapporterades i placebogruppen. Det var 9 fall av sjukhusinläggning; de 8 fallen som bedömdes som svår eller kritisk symtomatisk covid-19-sjukdom samt ytterligare ett fall i vaccingruppen. Majoriteten av de svåra eller kritiska symtomatiska covid-19-fallen uppfyllde endast syremättnadskriteriet (SpO₂) för svår sjukdom (\leq 93 % med rumsluft).

Hos individer med eller utan tidigare evidens på SARS-CoV-2-infektion var vaccineffekten av Vaxzevria (\geq 15 dagar efter dos 2) 73,7 % (95 % KI: 63,1; 80,1); 76 (0,4 %) fall av covid-19 för Vaxzevria (N=18 563) respektive 135 (1,5 %) fall för placebo (N=9 031).

Deltagare som hade en eller flera komorbiditeter och som fick Vaxzevria (\geq 15 dagar efter dos 2) hade en effekt på 75,2 % (95 % KI: 64,2; 82,9), och deltagare utan komorbiditeter hade en vaccineffekt på 71,8 % (95 % KI: 55,5, 82,1).

I 6-månaders uppföljningsanalysen gjordes uppdaterade analyser avseende effekt genom att utvärdera nya, fastställda covid-19 fall som tillkommit under den placebokontrollerade uppföljningen. Uppföljningstiden i median var 78 dagar hos deltagare som fick Vaxzevria och 71 dagar hos deltagare som fick placebo. Den totala effekten av vaccinet mot symtomatisk covid-19 var 67,0 % (95 % KI: 58,9, 73,5) med 141 (0,8 %) rapporterade fall hos deltagare som hade fått två doser av Vaxzevria (N=17 617) och 184 (2,2 %) rapporterade fall hos deltagare som hade fått placebo (N=8 528). Hos deltagare i åldern 18–64 år rapporterades 135 (1,0 %) fall i Vaxzevria-gruppen (N=13 921) jämfört med 165 (2,5 %) fall i placebogruppen (N=6 712), vilket motsvarar en vaccineffekt på 64,8 % (95 % KI: 55,7, 71,9). Hos deltagare i åldern 65 år och äldre var vaccineffekten 86,3 % (95 % KI: 65,8, 94,6) med 6 (0,2 %) fall i Vaxzevria-gruppen (N=3 696) jämfört med 19 (1,1 %) fall i placebogruppen (N=1 816).

Analys av poolade data från COV002 och COV003

Den kliniska effekten av Vaxzevria har utvärderats baserat på en analys av poolade data från två pågående randomiserade, blindade kontrollerade studier: en fas II/III-studie, COV002, på vuxna ≥ 18 år (inklusive äldre) i Storbritannien och en fas III-studie, COV003, på vuxna ≥ 18 år (inklusive äldre) i Brasilien. Studierna exkluderade deltagare med svår och/eller okontrollerad kardiovaskulär, gastrointestinal, lever-, njur-, endokrin/metabolisk sjukdom och neurologiska sjukdomar samt dem med gravt nedsatt immunförsvar, gravida kvinnor och deltagare med känd tidigare SARS-CoV-2-infektion. Influensavacciner kunde administreras 7 dagar före eller efter någon dos av Vaxzevria. Alla deltagare är planerade att följas i upp till 12 månader för utvärdering av säkerhet och effekt mot sjukdom orsakad av covid-19.

I den poolade analysen avseende effekt fick deltagare ≥ 18 år två doser (5×10^{10} viruspartiklar per dos motsvarande minst $2,5 \times 10^8$ infektiösa enheter) av Vaxzevria (N=6 106) eller kontroll (vaccin mot meningokockinfektion eller fysiologisk koksaltlösning) (N=6 090) administrerat via i.m. injektion.

På grund av logistiska begränsningar varierade intervallet mellan dos 1 och dos 2 från 3 till 23 veckor (21 till 159 dagar), och 86,1 % av deltagarna fick sina två doser inom intervallet 4 till 12 veckor (28 till 84 dagar).

Demografin vid baslinjen var väl balanserad mellan Vaxzevria- och kontrollgrupperna. I den poolade analysen, av de deltagare som fick Vaxzevria med ett dosintervall på mellan 4 och 12 veckor, var 87,0 % 18 till 64 år (13,0 % var 65 år eller äldre och 2,8 % var 75 år eller äldre); 55,1 % av försökspersonerna var kvinnor; 76,2 % var vita, 6,4 % var svarta och 3,4 % var asiater. Totalt 2 068 (39,3 %) deltagare hade minst en pre-existerande komorbiditet (definierad som BMI ≥ 30 kg/m², kardiovaskulär sjukdom, respiratorisk sjukdom eller diabetes). Vid tiden för analys var medianuppföljningstiden 78 dagar efter dos 2.

Slutlig bestämning av covid-19-fall gjordes av en bedömningskommitté, som också graderade sjukdomens svårighet enligt WHO:s kliniska progressionskala. Totalt 218 deltagare fick SARS-CoV-2 virologiskt bekräftad covid-19 efter ≥ 15 dagar efter andra dosen, med minst ett symptom på covid-19 (objektiv feber (definierad som $\geq 37,8$ °C), hosta, andnöd, anosmi eller ageusi) och hade ingen evidens på tidigare SARS-CoV-2-infektion. Vaxzevria minskade signifikant incidensen av covid-19 jämfört med kontrollen (se tabell 3).

Tabell 3. Effekt av Vaxzevria mot covid-19 från COV002 och COV003^a

Population	Vaxzevria		Kontroll		Vaccineffekt % (95 % KI) ^b
	N	Antal fall av covid-19, n (%)	N	Antal fall av COVID-19, n (%)	
Godkänd behandlingsregim					
4 – 12 veckor (28 till 84 dagar)	5 258	64 (1,2)	5 210	154 (3,0)	59,5 (45,8, 69,7)

N = antal försökspersoner som inkluderades i varje grupp; n = antal försökspersoner som hade en bekräftad händelse; KI = konfidensintervall

^a Utfallsmått avseende effekt baserades på bekräftade fall av covid-19 hos försökspersoner 18 år och äldre som var seronegativa vid baslinjen och som hade fått två doser och var kvar i studien ≥ 15 dagar efter den andra dosen.

^b KI inte justerat för multiplicitet.

Vaccineffekten var 62,6 % (95 % KI: 50,9; 71,5) hos deltagare som fått två rekommenderade doser oavsett dosintervall (intervall från 3 till 23 veckor) i en förspecificerad analys.

Avseende antalet sjukhusinläggningar på grund av covid-19 (svårighetsgrad ≥ 4 enligt WHO) var det 0 (0,0 %; N=5 258) fall av sjukhusinläggning på grund av covid-19 bland deltagarna som fick två doser av Vaxzevria (≥ 15 dagar efter dos 2) jämfört med 8 (0,2 %; N=5 210) i kontrollgruppen,

inklusive ett svårt fall (svårighetsgrad ≥ 6 enligt WHO) som rapporterades för kontrollgruppen. Av alla deltagare som fick minst en dos var det 0 (0,0 %, N=8 032) fall av sjukhusinläggning på grund av covid-19, räknat från dag 22 efter dos 1, bland deltagarna som fått Vaxzevria, jämfört med 14 (0,2 %, N=8 026) fall, inklusive ett dödsfall, som rapporterades för kontrollgruppen.

Deltagare som hade en eller flera komorbiditeter hade en vaccineffekt på 58,3 % (95 % KI: 33,6; 73,9); 25 (1,2 %) fall av covid-19 i Vaxzevria-gruppen (N=2 068) respektive 60 (2,9 %) fall i kontrollgruppen (N=2 040), vilket var jämförbart med vaccineffekten som observerades i den totala populationen.

Evidens visar att vaccinet börjar skydda cirka 3 veckor efter den första dosen av vaccin. En andra dos ska ges inom ett intervall på 4 till 12 veckor efter den första dosen (se avsnitt 4.4).

Immunogenicitet efter boosterdos

Studie D7220C00001, immunogenicitet av en boosterdos (tredje dos) efter primär vaccination med Vaxzevria eller ett mRNA-covid-19-vaccin

D7220C00001 är en fas II/III delvis dubbelblind, aktivkontrollerad studie där 367 deltagare i åldern ≥ 30 år som tidigare vaccinerats med Vaxzevria och 322 deltagare i åldern ≥ 30 år som tidigare vaccinerats med ett mRNA-vaccin fick en engångsboosterdos av Vaxzevria minst 90 dagar efter den andra dosen i den primära vaccinationsserien. Immunogeniciteten utvärderades hos 342 deltagare som tidigare vaccinerats med Vaxzevria och 294 deltagare som tidigare vaccinerats med ett mRNA-vaccin. Alla var seronegativa vid baslinjen.

Effekten av Vaxzevria administrerat som en engångsboosterdos hos deltagare som tidigare vaccinerats med Vaxzevria visades genom att utvärdera icke-underlägsenheten (non-inferiority) av immunsvaret baserat på pseudoneutraliserande antikroppstitrar mot den ursprungliga stammen jämfört med immunsvaret som framkallades av en primär vaccinationsserie med 2 doser i en undergrupp av matchade deltagare i studie D8110C00001.

Icke-underlägsenheten (non-inferiority) för GMT-kvoten visades när pseudoneutraliserande antikroppstitrar 28 dagar efter booster dosen jämfördes med titrarna 28 dagar efter primära vaccinationsserien (se tabell 4).

Tabell 4. Neutraliserande antikroppstitrar mot den ursprungliga stammen efter booster dosen av Vaxzevria hos deltagare som tidigare vaccinerats med Vaxzevria

	28 dagar efter primära vaccinationsserien med Vaxzevria ^a	28 dagar efter booster dosen	GMT-kvot ^b	Mål för icke-underlägsenhet uppnått (Ja/Nej)
n	508	327	327/508	
GMT ^c	242,80	248,89	1,03	Ja ^d
(95% KI)	(224,82, 262,23)	(229,53, 269,89)	(0,92, 1,15)	

n = antal försökspersoner i analysen; GMT = geometriska medelvärden för neutraliserande antikroppstitrar; KI = konfidensintervall; GMT-kvot = kvot för geometriska medeltitrar

^a. Baserat på analyser från en matchad kohort av deltagare i studie D8110C00001.

^b. GMT 28 dagar efter booster dosen jämfört med GMT 28 dagar efter den andra dosen i den primära vaccinationsserien.

^c. Rapporterade resultat har justerats med hjälp av en ANCOVA-modell som inkluderade besöksfönster, tid sedan tidigare vaccination (för booster dos), komorbiditeter vid baslinjen, kön, ålder och slumpmässig effekt hos försöksperson som fasta effekter.

^d. Icke-underlägsenhet (non-inferiority) påvisades, om den lägre gränsen för det tvåsidiga 95 % konfidensintervallet för GMT-kvoten för jämförelsegruppen och referensgruppen är $> 0,67$.

Vaxzevria visades också vara effektivt för att framkalla antikroppssvar hos deltagare som tidigare fått primär vaccination med ett mRNA-vaccin. Hos dessa deltagare resulterade en engångsboosterdos av Vaxzevria i ökade humoral svar, med geometrisk genomsnittlig stegring (geometric mean fold rise, GMFR) på 3,77 (95 % KI: 3,26, 4,37) i neutraliserande antikroppstitrar mot den ursprungliga stammen från situationen före booster dosen till 28 dagar efter booster dosen.

Äldre

I studien D8110C00001 utvärderades effekten av Vaxzevria hos 5 508 individer ≥ 65 år; 3 696 som fick Vaxzevria och 1 812 som fick placebo. Effekten av Vaxzevria var likartad mellan äldre (≥ 65 år) och unga vuxna försökspersoner (18-64 år).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Vaxzevria för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av covid-19 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en toxicitetsstudie med upprepad dosering i möss tolererades i.m. administrering av Vaxzevria väl. Icke-skadlig, blandad och/eller mononukleär cellinflammation observerades i den subkutana vävnaden och skelettmuskulaturen vid administreringsställena och intilliggande ischiasnerv, vilket var i enlighet med de förväntade fynden efter i.m. injektion av vaccin. Vid slutet av återhämtningsperioden gjordes inga fynd vid administreringsstället eller ischiasnerven, vilket tyder på en fullständig återhämtning av den Vaxzevria-relaterade inflammationen.

Gentoxicitet/karcinogenicitet

Varken gentoxicitets- eller karcinogenicitetsstudier har utförts. Komponenterna i vaccinet förväntas inte ha någon gentoxisk potential.

Reproduktionstoxikologiska effekter

I en reproduktions- och utvecklingstoxicitetsstudie framkallade Vaxzevria ingen maternell- eller utvecklingstoxicitet efter att modern exponerats under perioden före parning eller under dräktighets- eller laktationsperioden. I denna studie överfördes vaccinflamkallade, detekterbara maternella anti-SARS-CoV-2 S-glykoproteinantikroppar till foster och ungar, vilket tyder på överföring via placenta respektive modersmjölk. Det finns inga tillgängliga data för Vaxzevria avseende utsöndring av vaccin i modersmjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
L-histidinhydrokloridmonohydrat
Magnesiumkloridhexahydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Etanol
Sackaros
Natriumklorid

Dinatriumedetat (dihydrat)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel eller spädas.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

9 månader vid förvaring i kylskåp (2°C-8°C)

Följande information är avsedd som vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal endast i händelse av en oförutsedd tillfällig temperaturavvikelse. Det är inte en rekommendation för förvarings- eller transportbetingelser.

Hållbarheten för oöppnade injektionsflaskor inkluderar följande oförutsedda avvikelser från kylförvaring (2°C-8°C) under en engångsperiod på:

- 12 timmar vid upp till 30°C
- 72 timmar vid ner till -3°C

Oöppnade injektionsflaskor måste alltid återföras till kylskåp (2°C-8°C) efter en temperaturavvikelse.

Förekomsten av en temperaturavvikelse för en oöppnad injektionsflaska påverkar inte hur injektionsflaskan ska förvaras efter öppnande (första nålpunktionen).

Öppnad injektionsflaska

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 6 timmar vid förvaring vid temperaturer upp till 30 °C och i 48 timmar vid förvaring i kylskåp (2°C-8°C). Efter denna tid måste injektionsflaskan kasseras. Ställ inte tillbaka den i kylskåpet när den har förvarats utanför kylskåpet.

Alternativt kan en öppnad injektionsflaska förvaras i kylskåp (2°C-8°C) i högst 48 timmar om den ställs tillbaka i kylskåpet omedelbart efter varje punktion.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska vaccinet användas omedelbart efter öppnande. Om vaccinet inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden under användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flerdos injektionsflaska

8-dos injektionsflaska

4 ml suspension i en 8-dos injektionsflaska (av klart typ I-glas) med propp (elastomer med aluminiumförsegling). Varje injektionsflaska innehåller 8 doser om 0,5 ml. Förpackningsstorlekar på 10 flerdos injektionsflaskor.

10-dos injektionsflaska

5 ml suspension i en 10-dos injektionsflaska (av klart typ I-glas) med propp (elastomer med aluminiumförsegling). Varje injektionsflaska innehåller 10 doser om 0,5 ml. Förpackningsstorlekar på 10 flerdos injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hanteringsanvisningar och administrering

Vaccinet ska beredas och administreras av utbildad sjukvårdspersonal med aseptisk teknik för att säkerställa att varje dos är steril.

Använd inte detta vaccin efter utgångsdatumet som anges på etiketten efter EXP.

Öppnad flerdos injektionsflaska ska förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vaccinet ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Vaxzevria är en färglös till svagt brun, klar till svagt ogenomskinlig suspension. Kassera injektionsflaskan om suspensionen är missfärgad eller innehåller synliga partiklar. Skaka inte. Späd inte suspensionen.

Vaccinet ska inte blandas med andra vacciner eller läkemedel i samma spruta.

Dra upp varje vaccindos om 0,5 ml i en injektionsspruta. Vaccinet ska ges intramuskulärt. Det rekommenderade stället är deltoideusmuskeln på överarmen. Använd en ny nål för administrering när så är tillämpligt.

Det är normalt att det finns vätska kvar i injektionsflaskan efter att sista dosen har dragits upp. Varje injektionsflaska innehåller en extra volym för att säkerställa att 8 doser (injektionsflaska med 4 ml) eller 10 doser (injektionsflaska med 5 ml) om 0,5 ml kan ges. Poola inte vaccin från flera injektionsflaskor. Kassera oanvänt vaccin.

Använd inom 6 timmar från tiden för första öppnande (första nålpunktionen) vid förvaring vid temperaturer upp till 30 °C. Efter denna tid måste injektionsflaskan kasseras. Ställ inte tillbaka den i kylskåpet. Alternativt kan en öppnad injektionsflaska förvaras i kylskåp (2°C-8°C) i högst 48 timmar om den ställs tillbaka i kylskåpet omedelbart efter varje punktion.

Destruktion

Ej använt vaccin och avfall ska kasseras enligt lokala riktlinjer för läkemedelsavfall. Eventuellt spill ska desinficeras med antiviralt medel som är effektivt mot adenovirus.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1529/001 10 flerdos injektionsflaskor (8 doser per injektionsflaska)
EU/1/21/1529/002 10 flerdos injektionsflaskor (10 doser per injektionsflaska)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29 januari 2021
Datum för den senaste förnyelsen: 31 oktober 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09/03/2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>