

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vaxzevria™ Injektionssuspension  
COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant])

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Mehrdosendurchstechflaschen, die 8 Dosen oder 10 Dosen zu 0,5 ml pro Durchstechflasche enthalten (siehe Abschnitt 6.5).

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:  
Schimpansen-Adenovirus, der das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein kodiert (ChAdOx1-S<sup>\*</sup>), nicht weniger als  $2,5 \times 10^8$  infektiöse Einheiten (IE)

<sup>\*</sup> Hergestellt in genetisch veränderten, humanen embryonalen Nieren 293-Zellen (HEK, *human embryonic kidney*) und durch rekombinante DNA-Technologie.

Dieses Produkt enthält genetisch veränderte Organismen (GVOs).

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Dosis (0,5 ml) enthält ungefähr 2 mg Ethanol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension (Injektion).

Die Suspension ist farblos bis leicht bräunlich, klar bis leicht trüb mit einem pH-Wert von 6,6.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Vaxzevria ist indiziert zur aktiven Immunisierung von Personen im Alter von 18 Jahren und älter zur Vorbeugung der durch das SARS-CoV-2-Virus verursachten COVID-19-Erkrankung.

Die Anwendung des Impfstoffs sollte in Übereinstimmung mit den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

*Personen im Alter von 18 Jahren und älter*  
Die Impfserie mit Vaxzevria besteht aus zwei separaten Dosen von jeweils 0,5 ml. Die zweite Dosis sollte innerhalb von 4 bis 12 Wochen (28 bis 84 Tagen) nach der ersten Dosis appliziert werden (siehe Abschnitt 5.1).

Es liegen keine Daten zur Austauschbarkeit von Vaxzevria mit anderen COVID-19-Impfstoffen vor, um die Impfserie zu vervollständigen. Personen, die als erste Dosis Vaxzevria erhalten haben, sollten als zweite Dosis Vaxzevria erhalten, um die Impfserie zu vervollständigen.

#### *Ältere Personen*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Siehe auch Abschnitt 5.1.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vaxzevria bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Vaxzevria ist nur zur intramuskulären Injektion, bevorzugt in den Deltamuskel des Oberarms, vorgesehen.

Injizieren Sie den Impfstoff nicht intravaskulär, subkutan oder intradermal.

Der Impfstoff sollte nicht mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor Anwendung des Impfstoffs, siehe Abschnitt 4.4.

Hinweise zur Handhabung und Beseitigung, siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Personen, bei denen nach der Impfung mit Vaxzevria das Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS) aufgetreten ist (siehe Abschnitt 4.2).

Personen, die schon einmal Episoden des Kapillarlecksyndroms hatten (siehe auch Abschnitt 4.4).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Überempfindlichkeit und Anaphylaxie

Ereignisse von Anaphylaxie sind berichtet worden. Für den Fall eines anaphylaktischen Ereignisses nach Anwendung des Impfstoffs sollte immer sofort eine geeignete medizinische Behandlung und Aufsicht verfügbar sein. Nach der Impfung wird eine mindestens 15-minütige, engmaschige Beobachtung empfohlen. Eine zweite Dosis des Impfstoffs sollte nicht an Personen verabreicht werden, die mit einer Anaphylaxie auf die erste Vaxzevria-Dosis reagiert haben.

#### Angstbedingte Reaktionen

Angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagale Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen, können im Zusammenhang mit einer Impfung als psychogene Reaktion auf die Injektion mit einer Nadel auftreten. Es müssen Vorkehrungen getroffen werden, um Verletzungen in Folge einer Ohnmacht zu vermeiden.

#### Gleichzeitige Erkrankungen

Die Impfung sollte bei Personen verschoben werden, die eine akute, schwere, fieberhafte Erkrankung oder eine akute Infektion haben. Das Vorliegen einer leichten Infektion

und/oder leichtes Fieber sollte die Impfung jedoch nicht verzögern.

#### Gerinnungsstörungen

*Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom*  
Das Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS), in einigen Fällen einhergehend mit Blutungen, wurde sehr selten nach einer Impfung mit Vaxzevria beobachtet. Dies schließt schwere Fälle ein, die sich als venöse Thrombose präsentierten, einschließlich des Auftretens in ungewöhnlichen Bereichen, wie zum Beispiel zerebrale Sinusvenenthrombose, Splanchnische Venenthrombose sowie arterielle Thrombose, bei gleichzeitiger Thrombozytopenie. Einige Fälle hatten einen tödlichen Ausgang. Die meisten dieser Fälle traten innerhalb der ersten drei Wochen nach der Impfung auf.

#### *Thrombozytopenie*

Fälle von Thrombozytopenie, einschließlich Immunthrombozytopenie (ITP), wurden nach der Gabe von Vaxzevria berichtet, typischerweise innerhalb der ersten vier Wochen nach der Impfung. Sehr selten wiesen diese eine sehr niedrige Blutplättchenzahl (< 20 000 pro  $\mu$ l) auf und/oder waren mit Blutungen verbunden. Einige dieser Fälle traten bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Immunthrombozytopenie auf. Fälle mit tödlichem Ausgang wurden berichtet. Wenn bei einer Person in der Vergangenheit eine thrombozytopenische Erkrankung, wie z. B. eine Immunthrombozytopenie, aufgetreten ist, sollte vor der Gabe des Impfstoffs das Risiko, niedrige Blutplättchenzahlen zu entwickeln, berücksichtigt werden, und nach der Impfung wird eine Überwachung der Blutplättchen empfohlen.

Angehörige der Heilberufe sollten auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie oder Thrombozytopenie achten. Gemipfte Personen sollten angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn sie nach der Impfung Symptome wie Kurzatmigkeit, Thoraxschmerzen, Beinschwellungen, Beinschmerzen, anhaltende Bauchschmerzen entwickeln. Darüber hinaus sollten alle Personen mit neurologischen Symptomen wie schweren oder anhaltenden Kopfschmerzen, verschwommenem Sehen, Verwirrtheit oder Krampfanfällen nach der Impfung oder mit spontanen Blutungen, Blutergüssen der Haut (Petechien) jenseits der Injektionsstelle nach einigen Tagen unverzüglich einen Arzt aufsuchen.

Personen, bei denen innerhalb von drei Wochen nach der Impfung mit Vaxzevria eine Thrombozytopenie diagnostiziert wird, sollten aktiv auf Anzeichen einer Thrombose untersucht werden. In gleicher Weise sollten Personen, bei denen innerhalb von drei Wochen nach der Impfung eine Thrombose auftritt, auf Thrombozytopenie untersucht werden.

TTS erfordert eine spezielle klinische Behandlung. Medizinisches Fachpersonal sollte die geltenden Leitlinien beachten und/oder Spezialisten (z. B. Hämatologen, Gerinnungsspezialisten) hinzuziehen, um diese Erkrankung zu diagnostizieren und zu behandeln.

#### *Risiko von Blutungen bei intramuskulärer Verabreichung*

Wie auch bei anderen intramuskulären Injektionen sollte der Impfstoff bei Personen, die

mit Antikoagulantien behandelt werden oder die eine Thrombozytopenie oder irgendeine Gerinnungsstörung haben (wie Hämophilie), mit Vorsicht verabreicht werden, da bei diesen Personen Blutungen oder Blutergüsse nach einer intramuskulären Anwendung auftreten können.

Kapillarlecksyndrom

In den ersten Tagen nach der Impfung mit Vaxzevria wurden sehr seltene Fälle des Kapillarlecksyndroms (*Capillary-Leak-Syndrome*, CLS) berichtet. In einigen Fällen war eine Vorgeschichte von CLS bekannt. Ein tödlicher Ausgang wurde berichtet. CLS ist eine seltene Erkrankung, die durch akute Episoden von Ödemen, die hauptsächlich die Gliedmaßen betreffen, Hypotonie, Hämokonzentration und Hypoalbuminämie gekennzeichnet ist. Bei Patienten mit einer akuten CLS-Episode nach einer Impfung ist eine sofortige Erkennung und Behandlung erforderlich. In der Regel ist eine intensive unterstützende Therapie erforderlich. Personen mit einer bekannten CLS-Vorgeschichte sollten nicht mit diesem Impfstoff geimpft werden. Siehe auch Abschnitt 4.3.

Neurologische Ereignisse

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) wurde sehr selten nach einer Impfung mit Vaxzevria berichtet. Medizinisches Fachpersonal sollte auf Anzeichen und Symptome von GBS achten, um die richtige Diagnose sicherzustellen, angemessene unterstützende Maßnahmen und die Behandlung einzuleiten und um andere Ursachen auszuschließen.

Immungeschwächte Personen

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität des Impfstoffs sind bei immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer Therapie mit Immunsuppressiva, nicht untersucht worden. Die Wirksamkeit von Vaxzevria ist bei immunsupprimierten Personen möglicherweise geringer.

Dauer des Impfschutzes

Die Dauer der Schutzwirkung des Impfstoffs ist nicht bekannt, da sie noch im Rahmen laufender klinischer Studien ermittelt wird.

Einschränkungen der Wirksamkeit des Impfstoffs

Der Schutz setzt ungefähr 3 Wochen nach der ersten Vaxzevria-Dosis ein. Personen sind möglicherweise bis 15 Tage nach Gabe der zweiten Dosis nicht vollständig geschützt. Wie bei jedem Impfstoff schützt eine Impfung mit Vaxzevria möglicherweise nicht alle Geimpften (siehe Abschnitt 5.1).

Sonstige Bestandteile

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,5 ml Dosisvolumen, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Ethanol

Dieses Arzneimittel enthält 2 mg Alkohol (Ethanol) pro 0,5 ml Dosisvolumen. Die geringe Alkoholmenge in diesem Impfstoff hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es sind keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt worden.

Die gleichzeitige Anwendung von Vaxzevria mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Vaxzevria bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf direkt oder indirekt schädigende Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft, die Entwicklung des Embryos/Fötus, die Geburt oder die postnatale Entwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Vaxzevria während der Schwangerschaft sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen alle potenziellen Risiken für die Mutter und den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vaxzevria in die Muttermilch übergeht.

In tierexperimentellen Studien mit Mäusen wurde ein Übergang von Anti-SARS-CoV-2-S-Antikörpern der Muttertiere auf die gesäugten Nachkommen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf direkt oder indirekt schädigende Wirkungen in Bezug auf die Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3).

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Vaxzevria hat keinen oder einen vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der in Abschnitt 4.8 aufgeführten Nebenwirkungen haben jedoch möglicherweise einen vorübergehenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Gesamtsicherheit von Vaxzevria basiert auf einer Analyse gepoolter Daten aus vier klinischen Studien der Phasen I/II, II/III und III, die im Vereinigten Königreich, in Brasilien und in Südafrika durchgeführt wurden, sowie auf Daten einer zusätzlichen klinischen Phase-III-Studie, die in den Vereinigten Staaten, Peru und Chile durchgeführt wurde. Zum Zeitpunkt der Analyse waren insgesamt 56 124 Teilnehmer  $\geq$  18 Jahre randomisiert worden, von denen 33 869 mindestens eine Vaxzevria-Dosis und 31 217 zwei Dosen erhalten hatten.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Druckschmerz an der Injektionsstelle (68 %), Schmerzen an der Injektions-

stelle (58 %), Kopfschmerzen (53 %), Ermüdung (53 %), Myalgie (44 %), Unwohlsein (44 %), Fieber (einschließlich Fiebrigkeit [33 %] und Fieber  $\geq$  38 °C [8 %]), Schüttelfrost (32 %), Arthralgie (27 %) und Übelkeit (22 %). Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen war von leichtem bis moderatem Schweregrad und ging üblicherweise binnen weniger Tage nach der Impfung wieder vollständig zurück.

Nach Markteinführung wurden sehr seltene Fälle eines Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndroms innerhalb der ersten drei Wochen nach der Impfung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach der Impfung mit Vaxzevria können bei den Geimpften mehrere Nebenwirkungen gleichzeitig auftreten (wie z. B. Myalgie/Arthralgie, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Fieber und Unwohlsein).

Im Vergleich zur ersten Dosis waren die nach der zweiten Dosis berichteten Nebenwirkungen milder und weniger häufig.

In der Population älterer Erwachsener ( $\geq$  65 Jahre) war die Reaktogenität generell milder und wurde weniger häufig berichtet.

Das Sicherheitsprofil war über alle Teilnehmer hinweg einheitlich, mit oder ohne Beleg einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion bei Studieneinschluss.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das unten dargestellte Sicherheitsprofil basiert auf einer Analyse von Daten aus fünf klinischen Studien, die Teilnehmer  $\geq$  18 Jahre einschloss (gepoolte Daten aus vier klinischen Studien, die im Vereinigten Königreich, in Brasilien und in Südafrika durchgeführt wurden, sowie Daten aus einer klinischen Studie, die in den Vereinigten Staaten, Peru und Chile durchgeführt wurde), und auf Daten aus Erfahrungen nach der Zulassung.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen (SOC, *system organ class*) aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq$  1/10), häufig ( $\geq$  1/100 bis  $<$  1/10), gelegentlich ( $\geq$  1/1 000 bis  $<$  1/100), selten ( $\geq$  1/10 000 bis  $<$  1/1 000), sehr selten ( $<$  1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar); innerhalb jeder SOC sind die bevorzugten Begriffe nach abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel  
Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59  
63225 Langen

Tel: +49 6103 77 0  
 Fax: +49 6103 77 1234  
 Website: www.pei.de anzuzeigen und die  
 Chargennummer anzugeben, falls verfügbar.

**4.9 Überdosierung**

Es gibt keine spezielle Behandlung bei einer Überdosierung mit Vaxzevria. Im Fall einer Überdosierung sollte die Person überwacht und entsprechend symptomatisch behandelt werden.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, andere virale Impfstoffe, ATC-Code: J07BX03

Wirkmechanismus

Vaxzevria ist ein monovalenter Impfstoff, bestehend aus einem einzelnen rekombinanten, replikationsdefizienten Schimpansen-Adenovirus-(ChAdOx1)-Vektor, der das S-Glykoprotein von SARS-CoV-2 kodiert. Das SARS-CoV-2 S-Immunogen im Impfstoff wird in trimerer Präfusionskonformation exprimiert; eine Modifikation der kodierenden Sequenz zur Stabilisierung des exprimierten S-Proteins in der Präfusionskonformation wurde nicht vorgenommen. Nach der Anwendung wird das S-Glykoprotein von SARS-CoV-2 lokal exprimiert und stimuliert so neutralisierende Antikörper und zelluläre Immunantworten, was zum Schutz gegen COVID-19 beitragen kann.

Klinische Wirksamkeit

*Analyse der Daten aus der Studie D8110C00001*

Die klinische Wirksamkeit von Vaxzevria ist auf Basis einer Analyse der Studie D8110C00001 untersucht worden: einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie, die in den Vereinigten Staaten, Peru und Chile durchgeführt wurde. Die Studie schloss Teilnehmer mit schweren und/oder unkontrollierten kardiovaskulären und gastrointestinalen Erkrankungen, mit Leber- und Nierenerkrankungen, endokrinen/metabolischen und neurologischen Erkrankungen aus, ebenso solche mit starker Immunsuppression, Schwangere und Teilnehmer mit bekannter SARS-CoV-2-Infektion in der Anamnese. Für die Bewertung der Wirksamkeit gegen die COVID-19-Erkrankung ist es vorgesehen, alle Teilnehmer planmäßig über 12 Monate nachzuverfolgen.

Teilnehmer im Alter von  $\geq 18$  Jahren erhielten zwei Dosen ( $5 \times 10^{10}$  virale Partikel pro Dosis entsprechend nicht weniger als  $2,5 \times 10^8$  infektiösen Einheiten) Vaxzevria (N = 17 662) oder Kochsalzlösung als Placebo (N = 8550) mittels i. m. Injektion an Tag 1 und Tag 29 (-3 bis + 7 Tage). Das mediane Dosisintervall betrug 29 Tage und die Mehrheit der Teilnehmer (95,7 % und 95,3 % für Vaxzevria bzw. Placebo) erhielt die zweite Dosis  $\geq 26$  bis  $\leq 36$  Tage nach Dosis 1.

Die Demografie zu Studienbeginn war zwischen den Vaxzevria- und den Placebogruppen ausgewogen. Unter den Teilneh-

**Tabelle 1 Nebenwirkungen**

MedDRA SOC	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Thrombozytopenie <sup>a</sup>
	Gelegentlich	Lymphadenopathie
	Nicht bekannt	Immunthrombozytopenie <sup>b</sup>
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaxie Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen <sup>c</sup>
	Gelegentlich	Schwindelgefühl Somnolenz Lethargie
	Selten	Fazialisparese <sup>d</sup>
	Sehr selten	Guillain-Barré-Syndrom
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom <sup>e</sup>
	Nicht bekannt	Kapillarlecksyndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Erbrechen Diarrhoe
	Gelegentlich	Abdominalschmerz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Hyperhidrosis Pruritus Ausschlag Urtikaria
	Nicht bekannt	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Myalgie Arthralgie
	Häufig	Schmerzen in den Extremitäten
	Gelegentlich	Muskelkrämpfe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Druckschmerz, Schmerz, Wärme, Jucken, blauer Fleck an der Injektionsstelle <sup>f</sup> Ermüdung Unwohlsein Fiebrigkeit Schüttelfrost
	Häufig	Schwellung, Erythem an der Injektionsstelle Fieber <sup>g</sup> Grippeähnliche Erkrankung Asthenie

<sup>a</sup> In klinischen Studien wurde eine vorübergehende leichte Thrombozytopenie häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

<sup>b</sup> Fälle wurden nach der Markteinführung berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4).

<sup>c</sup> Kopfschmerzen einschließlich Migräne (gelegentlich).

<sup>d</sup> Basierend auf Daten aus der klinischen Studie, die in den Vereinigten Staaten, Peru und Chile durchgeführt wurde. Während des Nachbeobachtungszeitraums zur Sicherheit bis zum 05. März 2021 wurde eine Fazialisparese (oder Gesichtslähmung) von fünf Teilnehmern in der Vaxzevria-Gruppe berichtet. Sie trat 8 und 15 Tage nach der ersten Dosis und 4, 17 und 25 Tage nach der zweiten Dosis auf. Alle Ereignisse wurden als nicht schwerwiegend berichtet. In der Placebogruppe wurden keine Fälle von Fazialisparese berichtet.

<sup>e</sup> Schwere und sehr seltene Fälle eines Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndroms sind nach Markteinführung berichtet worden. Diese schlossen venöse Thrombosen, wie zerebrale Sinusvenenthrombosen, Splanchnische Venenthrombosen sowie arterielle Thrombosen ein (siehe Abschnitt 4.4).

<sup>f</sup> Blauer Fleck an der Injektionsstelle schließt Hämatom an der Injektionsstelle ein (gelegentlich).

<sup>g</sup> gemessenes Fieber  $\geq 38$  °C.

mern, die Vaxzevria erhielten, waren 79,1 % im Alter von 18 bis 64 Jahre (20,9 % waren 65 Jahre oder älter) und 43,8 % waren weiblich. Von denen, die randomisiert wurden, waren 79,3 % Weiße, 7,9 % waren Schwarze, 4,2 % waren Asiaten und 4,2 % waren Indigene (Amerikaner oder Alaskaner). Insgesamt 10 376 (58,8 %) der Teilnehmer hatten mindestens eine Komorbidität in der Anamnese, definiert als: chronische Nieren-

insuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Immundefizienz aufgrund einer Organtransplantation, Adipositas in der Anamnese (BMI > 30), schwere Herzerkrankungen, Sichelzellerkrankung, Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2, Asthma, Demenz, zerebrovaskuläre Erkrankungen, zystische Fibrose, Bluthochdruck, Lebererkrankung, Lungenfibrose, Thalassämie oder Rauchen in der Anamnese. Zum Zeitpunkt der Analyse

Tabelle 2 – Wirksamkeit von Vaxzevria gegen symptomatische COVID-19-Erkrankungen in der Studie D8110C00001

	Vaxzevria			Placebo			Impfstoff-wirksamkeit % (95 % KI) <sup>b</sup>
	N	Anzahl COVID-19 Fälle <sup>a</sup> , n (%)	Inzidenzrate von COVID-19 pro 1000 Personenjahre	N	Anzahl COVID-19-Fälle <sup>a</sup> , n (%)	Inzidenzrate von COVID-19 pro 1000 Personenjahre	
Insgesamt (Alter ≥ 18 Jahre)	17 662	73 (0,4)	35,69	8550	130 (1,5)	137,23	74,0 (65,3; 80,5)
Alter 18 bis 64 Jahre	13 966	68 (0,5)	40,47	6738	116 (1,7)	148,99	72,8 (63,4; 79,9)
Alter ≥ 65 Jahre	3696	5 (0,1)	13,69	1812	14 (0,8)	82,98	83,5 (54,2; 94,1)

N = Probandenanzahl in jeder Gruppe; n = Anzahl der Probanden mit einem bestätigten Ereignis; KI = Konfidenzintervall;

<sup>a</sup> Symptomatisches COVID-19, das gemäß Protokoll eine positive Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) und mindestens ein Atemwegsanzeichen oder -symptom oder mindestens 2 andere systemische Anzeichen oder Symptome erforderte.

<sup>b</sup> Die Konfidenzintervalle waren nicht für Multiplizität adjustiert.

betrug die mediane Nachverfolgungszeit nach der zweiten Dosis 61 Tage.

Die endgültige Feststellung der COVID-19-Fälle erfolgte durch einen Bewertungsausschuss. Die Gesamtwirksamkeit des Impfstoffs und die Wirksamkeit, gegliedert nach Hauptaltersgruppen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Siehe Tabelle 2

Als wichtiger sekundärer Endpunkt wurde eine schwere oder kritische symptomatische COVID-19-Erkrankung bewertet. In der Per-Protokoll-Analyse wurden unter allen Probanden in der Impfstoffgruppe keine Fälle von schwerer oder kritischer symptomatischer COVID-19-Erkrankung berichtet, im Vergleich zu 8 Fällen, die in der Placebogruppe berichtet wurden. Es gab 9 Fälle mit Hospitalisierung; 8 Fälle, die als schwere oder kritische symptomatische COVID-19-Erkrankung eingestuft wurden, und einen zusätzlichen Fall in der Impfstoffgruppe. Die Mehrzahl der schweren oder kritischen symptomatischen COVID-19-Fälle erfüllte nur das Kriterium der Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) für eine schwere Erkrankung (≤ 93 % bei Raumluft).

Bei Personen mit oder ohne Nachweis einer vorangegangenen SARS-CoV-2-Infektion betrug die Impfstoffwirksamkeit von Vaxzevria (≥ 15 Tage nach Dosis 2) 73,7 % (95 % KI: 63,1; 80,1); 76 (0,4 %) gegenüber 135 (1,5 %) COVID-19-Fällen bei Vaxzevria (N = 18 563) bzw. Placebo (N = 9031).

Bei Teilnehmern mit einer oder mehr als einer Komorbidität, die Vaxzevria erhielten (≥ 15 Tage nach Dosis 2), betrug die Impfstoffwirksamkeit 75,2 % (95 % KI: 64,2; 82,9) und bei Teilnehmern ohne Komorbiditäten betrug die Impfstoffwirksamkeit 71,8 % (95 % KI: 55,5; 82,1).

Analyse der gepoolten Daten von COV002 und COV003

Die klinische Wirksamkeit von Vaxzevria ist auf Basis einer Analyse der gepoolten Daten von zwei laufenden, randomisierten, verblindeten, kontrollierten Studien untersucht worden: einer Phase-II/III-Studie, COV002, mit Erwachsenen ≥ 18 Jahre alt (einschließlich älterer Personen) im Vereinigten Königreich; und einer Phase-III-Studie, COV003, mit Erwachsenen ≥ 18 Jahre alt (einschließ-

lich älterer Personen) in Brasilien. Die Studien schlossen Teilnehmer mit schweren und/oder unkontrollierten kardiovaskulären und gastrointestinalen Erkrankungen, mit Leber- und Nierenerkrankungen, endokrinen/metabolischen und neurologischen Erkrankungen aus, ebenso solche mit starker Immunsuppression, Schwangere und Teilnehmer mit bekannter SARS-CoV-2-Infektion in der Anamnese. Influenza-Impfstoffe konnten 7 Tage vor oder nach einer Dosis von Vaxzevria gegeben werden. Für die Bewertung von Sicherheit und Wirksamkeit gegen die COVID-19-Erkrankung ist es vorgesehen, alle Teilnehmer planmäßig über 12 Monate nachzuverfolgen.

In der gepoolten Wirksamkeitsanalyse erhielten Teilnehmer im Alter von ≥ 18 Jahren zwei Dosen (5 × 10<sup>10</sup> virale Partikel pro Dosis entsprechend nicht weniger als 2,5 × 10<sup>8</sup> infektiösen Einheiten) Vaxzevria (N = 6106) oder Kontrollsubstanz (Meningokokken-Impfstoff oder Kochsalzlösung) (N = 6090) mittels i. m. Injektion.

Aufgrund logistischer Einschränkungen lag das Intervall zwischen Dosis 1 und Dosis 2 zwischen 3 und 23 Wochen (21 bis 159 Tagen), wobei 86,1 % der Teilnehmer ihre zwei Dosen innerhalb eines Intervalls von 4 bis 12 Wochen (28 bis 84 Tagen) erhielten.

Die Demografie zu Studienbeginn war zwischen den Vaxzevria- und den Kontrollsubstanz-Behandlungsgruppen ausgewogen. In der gepoolten Analyse waren unter den Teilnehmern, die Vaxzevria in einem Dosis-

intervall von 4 bis 12 Wochen erhielten, 87,0 % der Teilnehmer 18 bis 64 Jahre alt (13,0 % waren 65 Jahre oder älter und 2,8 % waren 75 Jahre oder älter); 55,1 % der Probanden waren weiblich; 76,2 % waren Weiße, 6,4 % waren Schwarze und 3,4 % waren Asiaten. Insgesamt 2068 (39,3 %) der Teilnehmer hatten mindestens eine Komorbidität in der Anamnese (definiert als BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, kardiovaskuläre Erkrankung, respiratorische Erkrankung oder Diabetes). Zum Zeitpunkt der Analyse betrug die mediane Nachverfolgungszeit nach der zweiten Dosis 78 Tage.

Die endgültige Feststellung der COVID-19-Fälle erfolgte durch einen Bewertungsausschuss, der auch den Schweregrad der Erkrankung gemäß der WHO-Skala für den klinischen Verlauf zuordnete. Insgesamt 218 Teilnehmer hatten eine virologisch bestätigte durch SARS-CoV-2 verursachte Coronavirus-19-Erkrankung (COVID-19), die ≥ 15 Tage nach der zweiten Dosis mit mindestens einem COVID-19-Symptom auftrat (echtes Fieber [definiert als ≥ 37,8 °C], Husten, Kurzatmigkeit, Anosmie oder Ageusie) und sie wiesen keinen Nachweis für eine vorangegangene SARS-CoV-2-Infektion auf. Vaxzevria reduzierte die Inzidenz von COVID-19 signifikant im Vergleich zur Kontrollsubstanz (siehe Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3

In einer präspezifizierten Analyse betrug die Impfstoffwirksamkeit 62,6 % (95 % KI: 50,9; 71,5) bei Teilnehmern, die die zwei emp-

Tabelle 3 Wirksamkeit von Vaxzevria gegen COVID-19 in COV002 und COV003<sup>a</sup>

Population	Vaxzevria		Kontrollsubstanz		Impfstoff-wirksamkeit % (95 % KI) <sup>b</sup>
	N	Anzahl COVID-19-Fälle, n (%)	N	Anzahl COVID-19-Fälle, n (%)	
<b>Zulassungsregime</b>					
4 – 12 Wochen (28 bis 84 Tage)	5258	64 (1,2)	5210	154 (3,0)	59,5 (45,8; 69,7)

N = Probandenanzahl in jeder Gruppe; n = Anzahl der Probanden mit einem bestätigten Ereignis; KI = Konfidenzintervall;

<sup>a</sup> Der Wirksamkeitsendpunkt basierte auf bestätigten COVID-19-Fällen bei Probanden im Alter von 18 Jahren und älter, die bei Studieneinschluss seronegativ waren, die zwei Dosen erhalten hatten und die ≥ 15 Tage nach der zweiten Dosis in der Studie waren.

<sup>b</sup> KI nicht für Multiplizität adjustiert.

fohlenen Dosen innerhalb eines beliebigen Dosisintervalls (innerhalb von 3 bis 23 Wochen) erhielten.

In Bezug auf COVID-19-Hospitalisierungen (WHO-Schweregrad  $\geq 4$ ) gab es 0 (0,0 %; N = 5258) Fälle von COVID-19-Hospitalisierungen unter den Teilnehmern, die zwei Vaxzevria-Dosen ( $\geq 15$  Tage nach Dosis 2) erhalten hatten im Vergleich zu 8 (0,2 %; N = 5210) Fällen in der Kontrollgruppe, einschließlich eines schweren Falles (WHO Schweregrad  $\geq 6$ ), der in der Kontrollgruppe berichtet wurde. Ab Tag 22 nach Dosis 1 gab es unter allen Teilnehmern, die mindestens eine Dosis erhalten hatten, 0 (0,0 %, N = 8032) Fälle von COVID-19-Hospitalisierungen bei den Teilnehmern, die Vaxzevria erhalten hatten, im Vergleich zu 14 (0,2 %; N = 8026) Fällen, einschließlich eines Todesfalls, in der Kontrollgruppe.

Teilnehmer mit einer oder mehr Komorbiditäten hatten eine Impfstoffwirksamkeit von 58,3 % (95 % KI: 33,6; 73,9); 25 (1,2 %) gegenüber 60 (2,9 %) COVID-19-Fällen bei Vaxzevria (N = 2068) bzw. bei der Kontrollsubstanz (N = 2040); dies war ähnlich der Impfstoffwirksamkeit, die in der Gesamtpopulation beobachtet wurde.

Die erhobenen Daten zeigen, dass der Schutz ungefähr 3 Wochen nach der ersten Impfstoffdosis einsetzt. Eine zweite Dosis sollte innerhalb eines Intervalls von 4 bis 12 Wochen nach der ersten Dosis gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Ältere Personen

Die Studie D8110C00001 untersuchte die Wirksamkeit von Vaxzevria bei 5508 Personen im Alter von  $\geq 65$  Jahren; 3696 erhielten Vaxzevria und 1812 erhielten Placebo. Die Wirksamkeit von Vaxzevria war bei älteren ( $\geq 65$  Jahre) und jüngeren erwachsenen Probanden (18–64 Jahre) vergleichbar.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vaxzevria eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Vorbeugung von COVID-19 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

#### Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung an Mäuse wurde die intramuskuläre Verabreichung von Vaxzevria gut vertragen. Im subkutanen Gewebe und in der Skelettmuskulatur des Verabreichungsortes

sowie am angrenzenden Ischiasnerv wurden entzündliche, nicht schädigende, gemischte und/oder mononukleäre Zellen beobachtet, die den erwartbaren Befunden nach einer intramuskulären Injektion von Impfstoffen entsprachen. Am Ende der Erholungsphase gab es keine Befunde am Verabreichungsort oder am Ischiasnerv, was auf eine vollständige Ausheilung der Vaxzevria-bedingten Entzündung hinweist.

#### Genotoxizität/Karzinogenität

Es wurden weder Genotoxizitäts- noch Karzinogenitätsstudien durchgeführt. Es ist nicht zu erwarten, dass die Bestandteile des Impfstoffs ein genotoxisches Potenzial haben.

#### Reproduktionstoxizität

In einer Studie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität induzierte Vaxzevria keine maternale Toxizität oder Entwicklungstoxizität nach der Exposition der Muttertiere vor der Paarung, während der Trächtigkeit oder der Laktation. Die Studie zeigte eine Übertragung der durch den Impfstoff hervorgerufenen, nachweisbaren maternalen Anti-SARS-CoV-2-S-Glykoprotein-Antikörper auf die Föten bzw. die Nachkommen, was auf einen Transport durch die Plazenta hindurch bzw. über die Muttermilch hindeutet. Es liegen keine Vaxzevria-Daten zum Übergang des Impfstoffs in die Muttermilch vor.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin  
Histidinhydrochlorid-Monohydrat  
Magnesiumchlorid-Hexahydrat  
Polysorbat 80 (E 433)  
Ethanol  
Saccharose  
Natriumchlorid  
Natriumedetat (Ph. Eur.)  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder verdünnt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

6 Monate bei Lagerung im Kühlschrank (2 °C – 8 °C)

Die folgenden Informationen sind als Leitfaden für medizinisches Fachpersonal nur im Falle einer unvorhergesehenen vorübergehenden Temperaturabweichung gedacht. Es handelt sich nicht um empfohlene Lager- oder Transportbedingungen.

Die Haltbarkeit von ungeöffneten Durchstechflaschen umfasst die folgenden unvorhergesehenen Temperaturabweichungen von der Lagerung im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) für einen einmaligen Zeitraum von:

- 12 Stunden nicht über 30 °C
- 72 Stunden nicht unter –3 °C

Ungeöffnete Durchstechflaschen müssen nach einer Temperaturabweichung immer in den Kühlschrank (2 °C – 8 °C) zurückgebracht werden.

Das Auftreten einer Temperaturabweichung bei ungeöffneten Durchstechflaschen hat keinen Einfluss darauf, wie die Durchstechflaschen nach dem ersten Öffnen (der ersten Punktierung) gelagert werden sollten.

#### Geöffnete Durchstechflasche

Die chemische und physikalische Haltbarkeit wurde für 6 Stunden bei Lagerung nicht über 30 °C und für 48 Stunden bei Lagerung im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) nachgewiesen. Nach Ablauf dieser Zeit muss die Durchstechflasche verworfen werden. Stellen Sie sie nicht zurück in den Kühlschrank nach einer Lagerung außerhalb des Kühlschranks.

Alternativ kann eine geöffnete Durchstechflasche für maximal 48 Stunden im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) gelagert werden, wenn sie nach jeder Punktierung sofort wieder in den Kühlschrank gestellt wird.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte der Impfstoff nach dem ersten Öffnen umgehend verwendet werden. Wenn der Impfstoff nicht umgehend verwendet wird, ist der Anwender für die Lagerungszeiten und -bedingungen während des Gebrauchs verantwortlich.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### Mehrdosendurchstechflasche

##### 8-Dosen-Durchstechflasche

4 ml Suspension in einer 8-Dosen-Durchstechflasche (Typ-1-Klarglas) mit Stopfen (Gummi mit Aluminiumverschluss). Jede Durchstechflasche enthält 8 Dosen je 0,5 ml. Packungen mit 10 Mehrdosendurchstechflaschen.

##### 10-Dosen-Durchstechflasche

5 ml Suspension in einer 10-Dosen-Durchstechflasche (Typ-1-Klarglas) mit Stopfen (Gummi mit Aluminiumverschluss). Jede Durchstechflasche enthält 10 Dosen je 0,5 ml. Packungen mit 10 Mehrdosendurchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

#### Hinweise zur Handhabung und zur Anwendung

Die Impfung sollte von medizinischem Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken durchgeführt werden, um die Sterilität jeder Dosis sicherzustellen.

Sie dürfen diesen Impfstoff nach dem auf dem Etikett nach EXP (verwendbar bis) angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Mehrdosendurchstechflaschen müssen im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) gelagert werden. Nicht einfrieren.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Der Impfstoff sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden. Vaxzevria ist eine farblose bis leicht bräunliche, klare bis leicht trübe Suspension. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Suspension verfärbt ist oder Partikel erkennbar sind. Nicht schütteln. Die Suspension nicht verdünnen.

Der Impfstoff darf nicht mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden.

Die Impfserie mit Vaxzevria besteht aus zwei separaten Dosen von je 0,5 ml. Die zweite Dosis sollte zwischen 4 und 12 Wochen nach der ersten Dosis verabreicht werden. Personen, die eine erste Dosis von Vaxzevria bekommen haben, sollten eine zweite Dosis des gleichen Impfstoffs erhalten, um die Impfserie abzuschließen.

Für die intramuskuläre Anwendung, bevorzugt in den Deltamuskel des Oberarms, wird jede Impfstoff-Dosis von 0,5 ml in eine Injektionsspritze aufgezogen. Verwenden Sie für die Injektion möglichst eine neue Kanüle.

Es ist normal, wenn nach Entnahme der letzten Dosis noch Flüssigkeit in der Durchstechflasche verbleibt. Ein zusätzliches Überfüllungsvolumen ist in jeder Durchstechflasche enthalten, um sicherzustellen, dass 8 Dosen (4 ml Durchstechflasche) oder 10 Dosen (5 ml Durchstechflasche) zu 0,5 ml entnommen werden können. Überschüssiger Impfstoff aus mehreren Durchstechflaschen darf nicht zusammengeführt werden. Nicht verwendeter Impfstoff ist zu entsorgen.

Ab dem Zeitpunkt des Öffnens der Durchstechflasche (der ersten Punktierung) innerhalb von 6 Stunden verbrauchen, wenn diese bei Temperaturen nicht über 30 °C gelagert wird. Nach Ablauf dieser Zeit muss die Durchstechflasche verworfen werden. Stellen Sie sie nicht zurück in den Kühlschrank. Alternativ kann eine geöffnete Durchstechflasche für maximal 48 Stunden im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) gelagert werden, wenn sie nach jeder Punktierung sofort wieder in den Kühlschrank gestellt wird.

Entsorgung

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Empfehlungen für pharmazeutische Abfälle zu beseitigen. Möglicher verschütteter Impfstoff sollte mit einem Mittel mit viruzider Wirkung gegen Adenoviren desinfiziert werden.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1529/001 10 Mehrdosendurchstechflaschen (8 Dosen pro Durchstechflasche)

EU/1/21/1529/002 10 Mehrdosendurchstechflaschen (10 Dosen pro Durchstechflasche)

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
29. Januar 2021

**10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**12. PACKUNGSGRÖSSEN**

Packungen mit 10 Mehrdosendurchstechflaschen (10 Dosen pro Durchstechflasche)

**13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND**

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter:

AstraZeneca GmbH  
22876 Wedel  
Telefon: 0 41 03 / 70 80  
Produktanfragen: 0800 22 88 660  
E-Mail: [azinfo@astrazeneca.com](mailto:azinfo@astrazeneca.com)  
[www.astrazeneca.de](http://www.astrazeneca.de)

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt