

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vaxzevria, sospensione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante])

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcini multidose contenenti 8 dosi o 10 dosi da 0,5 mL per flaconcino (vedere paragrafo 6.5).

Una dose (0,5 mL) contiene:

Adenovirus di scimpanzé che codifica per la glicoproteina spike del SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S)*, non inferiore a $2,5 \times 10^8$ unità infettive (U.Inf)

*Prodotto in cellule renali embrionali umane geneticamente modificate (HEK) 293 e mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Questo prodotto contiene organismi geneticamente modificati (OGM).

Eccipiente con effetti noti

Ogni dose (0,5 mL) contiene circa 2 mg di etanolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile (preparazione iniettabile).

La sospensione è da incolore a leggermente marrone, da limpida a leggermente opaca con un pH di 6,6.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vaxzevria è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

L'uso di questo vaccino deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di età pari o superiore a 18 anni

Il ciclo di vaccinazione con Vaxzevria consiste in due dosi separate da 0,5 mL ciascuna. La seconda dose deve essere somministrata da 4 a 12 settimane (da 28 a 84 giorni) dopo la prima dose (vedere paragrafo 5.1).

Non ci sono dati disponibili sull'intercambiabilità di Vaxzevria con altri vaccini anti-COVID-19 per completare il ciclo di vaccinazione. I soggetti che hanno ricevuto la prima dose di Vaxzevria devono ricevere la seconda dose di Vaxzevria per completare il ciclo di vaccinazione.

Popolazione anziana

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose. Vedere anche paragrafo 5.1.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vaxzevria nei bambini e negli adolescenti (di età inferiore ai 18 anni) non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Vaxzevria è solo per iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.

Non iniettare il vaccino per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

Il vaccino non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.

Per le precauzioni da prendere prima di somministrare il vaccino, vedere paragrafo 4.4.

Per le istruzioni sulla manipolazione e lo smaltimento, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Soggetti che hanno manifestato trombosi con sindrome trombocitopenica in seguito alla vaccinazione con Vaxzevria (vedere paragrafo 4.2).

Soggetti che in precedenza hanno manifestato episodi di sindrome da perdita capillare (vedere anche paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità e anafilassi

Sono stati segnalati eventi di anafilassi. Devono essere sempre prontamente disponibili supervisione e cure mediche adeguate in caso di evento anafilattico a seguito della somministrazione del vaccino. Si raccomanda un'attenta osservazione per almeno 15 minuti dopo la vaccinazione. Non deve essere somministrata la seconda dose del vaccino a coloro che hanno manifestato anafilassi alla prima dose di Vaxzevria.

Reazioni correlate all'ansia

Reazioni correlate all'ansia, comprese reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress, possono verificarsi in associazione alla vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione con ago. È importante che siano adottate precauzioni per evitare lesioni da mancamento.

Malattie concomitanti

La vaccinazione deve essere posticipata nei soggetti affetti da una malattia febbrile acuta severa o infezione acuta. Tuttavia, la presenza di un'infezione minore e/o febbre lieve non deve ritardare la vaccinazione.

Disturbi della coagulazione

Trombosi con sindrome trombocitopenica

Trombosi con sindrome trombocitopenica, in alcuni casi accompagnata da emorragia, è stata osservata molto raramente in seguito alla vaccinazione con Vaxzevria. Ciò include casi severi che si presentano come trombosi venosa, incluse sedi insolite come trombosi del seno venoso cerebrale, trombosi venosa splancnica, nonché trombosi arteriosa, in associazione a trombocitopenia. Alcuni casi hanno avuto esito fatale. La maggior parte di questi casi si è verificata nelle prime tre settimane successive alla vaccinazione.

Trombocitopenia

Dopo la somministrazione di Vaxzevria sono stati riportati casi di trombocitopenia, compresa trombocitopenia immune (ITP), tipicamente entro le prime quattro settimane successive alla vaccinazione. Molto raramente questi casi si sono manifestati con livelli di piastrine molto bassi (< 20 000 per μL) e/o erano associati a sanguinamento. Alcuni di questi casi si sono verificati in soggetti con un'anamnesi di trombocitopenia immune. Sono stati segnalati casi con esito fatale. Se un soggetto ha una storia di disturbo trombocitopenico, come per esempio la trombocitopenia immune, il rischio di sviluppare bassi livelli di piastrine deve essere preso in considerazione prima della somministrazione del vaccino e è raccomandato il monitoraggio della conta delle piastrine dopo la vaccinazione.

Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di tromboembolia e/o trombocitopenia. I soggetti vaccinati devono essere istruiti a consultare immediatamente un medico se sviluppano sintomi quali respiro affannoso, dolore toracico, tumefazione alla gamba, dolore alla gamba, dolore addominale persistente dopo la vaccinazione. Inoltre, chiunque manifesti sintomi neurologici tra cui cefalea severa o persistente, visione annebbiata, confusione o crisi convulsive dopo la vaccinazione oppure sanguinamento spontaneo, ecchimosi (petecchia) in una sede diversa da quella della vaccinazione dopo alcuni giorni, deve consultare immediatamente un medico.

I soggetti a cui è stata diagnosticata trombocitopenia entro tre settimane dalla vaccinazione con Vaxzevria devono essere monitorati attivamente per individuare segni di trombosi. Analogamente, i soggetti che manifestano trombosi entro tre settimane dalla vaccinazione devono essere valutati per trombocitopenia.

La trombosi con sindrome trombocitopenica richiede una gestione clinica specializzata. Gli operatori sanitari devono consultare le linee guida applicabili e/o rivolgersi a specialisti (ad es. ematologi, coagulologi) per la diagnosi e il trattamento della condizione.

Rischio di sanguinamento con somministrazione intramuscolare

Come per altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela in soggetti che ricevono terapia anticoagulante o che sono affetti da trombocitopenia o da qualsiasi disturbo della coagulazione (come l'emofilia), poiché in questi soggetti possono verificarsi sanguinamento o formazione di lividi a seguito della somministrazione per via intramuscolare.

Sindrome da perdita capillare

Nei primi giorni successivi alla vaccinazione con Vaxzevria sono stati segnalati casi molto rari di sindrome da perdita capillare (CLS). In alcuni casi era presente una storia clinica di CLS. Un caso ha avuto esito fatale. La CLS è un disturbo raro caratterizzato da episodi acuti di edema, che colpisce principalmente gli arti, ipotensione, emoconcentrazione e ipoalbuminemia. I pazienti con un episodio acuto di CLS dopo la vaccinazione necessitano di diagnosi e trattamento rapidi. Di solito è necessaria una terapia intensiva di supporto. I soggetti con anamnesi nota di CLS non devono essere vaccinati con questo vaccino. Vedere anche il paragrafo 4.3.

Eventi neurologici

In seguito alla vaccinazione con Vaxzevria è stata segnalata molto raramente la sindrome di Guillain-Barré (GBS). Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e sintomi della GBS per garantire una diagnosi corretta, al fine di avviare cure e trattamenti di supporto adeguati, e per escludere altre cause.

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino non sono state valutate nei soggetti immunocompromessi, compresi coloro che ricevono terapia immunosoppressiva. L'efficacia di Vaxzevria può essere inferiore nei soggetti immunosoppressi.

Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota in quanto è ancora in fase di determinazione dagli studi clinici in corso.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

La protezione inizia da circa 3 settimane dopo la prima dose di Vaxzevria. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 15 giorni dopo la somministrazione della seconda dose. Come con tutti i vaccini, la vaccinazione con Vaxzevria potrebbe non proteggere tutti i soggetti vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

Eccipienti

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose da 0,5 mL, cioè essenzialmente "privo di sodio".

Etanolo

Questo medicinale contiene 2 mg di alcol (etanolo) per dose da 0,5 mL. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non avrà effetti evidenti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

La somministrazione concomitante di Vaxzevria con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'esperienza sull'uso di Vaxzevria in donne in gravidanza è limitata.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embriofetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di Vaxzevria durante la gravidanza deve essere presa in considerazione solo quando i potenziali benefici superano i potenziali rischi per la madre e per il feto.

Allattamento

Non è noto se Vaxzevria sia escreto nel latte materno.

Negli studi sugli animali è stato osservato il trasferimento durante l'allattamento di anticorpi anti-proteina S di SARS-CoV-2 da femmine di topo madri ai cuccioli (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vaxzevria non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcune delle reazioni avverse menzionate al paragrafo 4.8 possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza complessiva di Vaxzevria si basa su un'analisi di dati aggregati di quattro studi clinici di fase I/II, II/III e III condotti nel Regno Unito, in Brasile e in Sudafrica, nonché di dati di un ulteriore studio clinico di fase III condotto negli Stati Uniti, in Perù e in Cile. Al momento dell'analisi, un totale di 56.124 partecipanti di età ≥ 18 anni è stato randomizzato; di questi partecipanti, 33.869 hanno ricevuto almeno una dose di Vaxzevria, mentre 31.217 hanno ricevuto due dosi.

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono dolorabilità in sede di iniezione (68 %), dolore in sede di iniezione (58%), cefalea (53%), stanchezza (53%), mialgia (44%), malessere (44%), piressia (inclusi stato febbricitante [33%] e febbre ≥ 38 °C [8%]), brividi (32%), artralgia (27%) e nausea (22%). La maggior parte di queste reazioni avverse è stata di severità da lieve a moderata e di solito si è risolta entro alcuni giorni dalla vaccinazione.

Casi molto rari di trombosi con sindrome trombocitopenica sono stati segnalati dopo la commercializzazione entro le prime tre settimane successive alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.4).

Dopo la vaccinazione con Vaxzevria, i soggetti vaccinati possono manifestare più reazioni avverse contemporaneamente (ad esempio, mialgia/artralgia, cefalea, brividi, piressia e malessere).

Se confrontate con la prima dose, le reazioni avverse riferite dopo la seconda dose sono state più lievi e meno frequenti.

La reattogenicità è stata generalmente più lieve e segnalata meno frequentemente nella popolazione anziana (≥ 65 anni).

Il profilo di sicurezza era coerente tra i partecipanti con o senza precedente evidenza di infezione da SARS-CoV-2 al basale.

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa su un'analisi dei dati di cinque studi clinici che hanno incluso partecipanti di età ≥ 18 anni (dati aggregati di quattro studi clinici condotti nel Regno Unito, in Brasile e in Sudafrica, e dati di uno studio clinico condotto negli Stati Uniti, in Perù e in Cile) e sui dati dell'esperienza post-autorizzativa.

Le reazioni avverse da farmaco (*Adverse drug reactions*, ADR) sono organizzate in base alla classificazione per sistemi e organi (*System organ class*, SOC) secondo MedDRA. Le frequenze di manifestazione delle reazioni avverse sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili); all'interno di ogni SOC, i termini preferiti sono indicati per frequenza decrescente, e quindi per gravità decrescente.

Tabella 1 Reazioni avverse al farmaco

SOC secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Trombocitopenia ^a
	Non comune	Linfoadenopatia
	Non nota	Trombocitopenia immune ^b
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Anafilassi Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Appetito ridotto
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea ^c
	Non comune	Capogiro Sonnolenza Letargia
	Raro	Paralisi facciale ^d
Patologie vascolari	Molto rara	Sindrome di Guillain-Barré
	Molto rara	Trombosi con sindrome trombotocitopenica ^e
	Non nota	Sindrome da perdita capillare
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Vomito Diarrea
	Non comune	Dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Iperidrosi Prurito Eruzione cutanea Orticaria
	Non nota	Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Mialgia Artralgia
	Comune	Dolore a un arto
	Non comune	Spasmi muscolari

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolorabilità in sede di iniezione, Dolore, Calore, Prurito, Lividura ^f Stanchezza Malessere Stato febbricitante Brividi
	Comune	Tumefazione in sede di iniezione, Eritema Febbre ^g Malattia simil-influenzale Astenia

^a Negli studi clinici è stata comunemente riportata trombocitopenia lieve transitoria (vedere paragrafo 4.4).

^b I casi sono stati riportati dopo l'immissione in commercio (vedere anche paragrafo 4.4).

^c La cefalea include l'emigrania (non comune).

^d Sulla base dei dati dello studio clinico condotto negli Stati Uniti, in Perù e in Cile. Durante il periodo di follow-up della sicurezza fino al 5 marzo 2021, la paralisi facciale (o paralisi) è stata segnalata da cinque partecipanti nel gruppo Vaxzevria. L'esordio è avvenuto 8 e 15 giorni dopo la prima dose e 4, 17 e 25 giorni dopo la seconda dose. Tutti gli eventi sono stati segnalati come non gravi. Nessun caso di paralisi facciale è stato segnalato nel gruppo placebo.

^e Casi severi e molto rari di trombosi con sindrome trombocitopenica sono stati segnalati dopo la commercializzazione. Questi includevano trombosi venosa, come trombosi del seno venoso cerebrale, trombosi venosa splancnica, nonché trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

^f Lividura in sede di iniezione include ematoma in sede di iniezione (non comune).

^g Febbre misurata ≥ 38 °C.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#) e di includere il numero di lotto, se disponibile.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio da Vaxzevria. In caso di sovradosaggio, il soggetto deve essere monitorato e deve essere sottoposto a un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, altri vaccini virali, codice ATC: J07BX03

Meccanismo d'azione

Vaxzevria è un vaccino monovalente composto da un singolo vettore ricombinante di adenovirus di scimpanzé con deficit di replicazione (ChAdOx1) che codifica per la glicoproteina S di SARS-CoV-2. L'immunogeno SARS-CoV-2 S nel vaccino è espresso in conformazione di prefusione trimerica; la sequenza codificante non è stata modificata per stabilizzare la proteina S espressa in conformazione di prefusione. Dopo la somministrazione, la glicoproteina S di SARS-CoV-2 viene espressa localmente stimolando gli anticorpi neutralizzanti e le risposte immunitarie cellulari, che possono contribuire alla protezione contro COVID-19.

Efficacia clinica

Analisi dei dati dello studio D8110C00001

L'efficacia clinica di Vaxzevria è stata valutata sulla base di un'analisi dello studio D8110C00001, studio di fase III randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo condotto negli Stati Uniti, in Perù e in Cile. Lo studio ha escluso i partecipanti con malattie cardiovascolari, gastrointestinali, epatiche, renali, endocrine/metaboliche e neurologiche severe e/o incontrollate. Ha inoltre escluso i soggetti con immunocompromissione severa, le donne incinte e i partecipanti con una storia nota di infezione da SARS-CoV-2. È previsto che tutti i partecipanti siano seguiti per un massimo di 12 mesi, per la valutazione dell'efficacia contro la malattia COVID-19.

I partecipanti di età ≥ 18 anni hanno ricevuto due dosi (5×10^{10} particelle virali per dose corrispondente a non meno di $2,5 \times 10^8$ unità infettive) di Vaxzevria (N=17.662) o placebo salino (N=8.550), somministrato tramite iniezione IM il giorno 1 e il giorno 29 (da -3 a +7 giorni). L'intervallo mediano della dose è stato di 29 giorni e la maggior parte dei partecipanti (95,7% e 95,3% rispettivamente per Vaxzevria e placebo) ha ricevuto la seconda dose da ≥ 26 a ≤ 36 giorni dopo la dose 1.

I dati demografici di base erano ben bilanciati nei gruppi Vaxzevria e placebo. Dei partecipanti che hanno ricevuto Vaxzevria, il 79,1% aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni (il 20,9% aveva un'età pari o superiore a 65 anni) e il 43,8% dei soggetti era costituito da donne. Di quelli randomizzati, il 79,3% era costituito da bianchi, il 7,9% da neri, il 4,2% da asiatici, il 4,2% da indiani d'America o nativi dell'Alaska. Un totale di 10.376 (58,8%) partecipanti aveva almeno una comorbidità preesistente, definita come: malattia renale cronica, malattia polmonare ostruttiva cronica, condizione immunitaria indebolita a causa di un trapianto di organo solido, storia di obesità (IMC >30), condizioni cardiache gravi, malattia a cellule falciformi, diabete di tipo 1 o 2, asma, demenza, malattie cerebrovascolari, fibrosi cistica, pressione del sangue elevata, malattia epatica, fibrosi polmonare, talassemia o storia di fumo. Al momento dell'analisi il tempo mediano di follow-up dopo la dose 2 era di 61 giorni.

La determinazione finale dei casi di COVID-19 è stata fatta da un comitato di valutazione. L'efficacia complessiva del vaccino e l'efficacia per gruppi di età chiave sono presentate nella tabella 2.

Tabella 2 – Efficacia di Vaxzevria contro la malattia sintomatica COVID-19 nello studio D8110C00001

	Vaxzevria			Placebo			Efficacia del vaccino % (IC al 95%) ^b
	N	Numero di casi ^a COVID-19, n (%)	Tasso di incidenza di COVID-19 per 1.000 anni-persona	N	Numero di casi ^a COVID-19, n (%)	Tasso di incidenza di COVID-19 per 1.000 anni-persona	
In generale (età ≥ 18 anni)	17.662	73 (0,4)	35,69	8.550	130 (1,5)	137,23	74,0 (65,3; 80,5)
Età dai 18 ai 64 anni	13.966	68 (0,5)	40,47	6.738	116 (1,7)	148,99	72,8 (63,4; 79,9)
Età ≥ 65 anni	3.696	5 (0,1)	13,69	1.812	14 (0,8)	82,98	83,5 (54,2; 94,1)

N = Numero di soggetti inclusi in ogni gruppo; n = Numero di soggetti che hanno un evento confermato; IC = Intervallo di confidenza.

^a COVID-19 sintomatica che richiede una reazione a catena della polimerasi inversa (RT-PCR) positiva e almeno 1 segno o sintomo respiratorio, o almeno altri 2 segni o sintomi sistemici, come definito nel protocollo.

^b Gli intervalli di confidenza non sono stati aggiustati per la molteplicità.

La malattia COVID-19 con sintomatologia severa o critica è stata valutata come endpoint secondario chiave. Tra tutti i soggetti nel set per protocollo, nessun caso di COVID-19 con sintomatologia severa o critica è stato riportato nel gruppo del vaccino rispetto agli 8 casi riportati nel gruppo placebo. I casi di ospedalizzazione sono stati 9, di cui 8 giudicati come casi di COVID-19 con sintomatologia severa o critica e un caso aggiuntivo nel gruppo del vaccino. La maggior parte dei casi di COVID-19 con sintomatologia severa o critica soddisfaceva solo il criterio di saturazione dell'ossigeno (SpO₂) per la malattia severa ($\leq 93\%$ sull'aria ambiente).

Nei soggetti con o senza precedenti evidenze di infezione da SARS-CoV-2, l'efficacia di Vaxzevria (≥ 15 giorni dopo la seconda dose) è stata del 73,7% (IC al 95%: 63,1; 80,1); 76 (0,4%) contro 135 (1,5%) casi di COVID-19 rispettivamente per Vaxzevria (N=18.563) e placebo (N=9.031).

I partecipanti con una o più comorbidità che hanno ricevuto Vaxzevria (≥ 15 giorni dopo la dose 2) hanno avuto un'efficacia del 75,2% (IC al 95%: 64,2; 82,9) e i partecipanti senza comorbidità hanno avuto un'efficacia del vaccino del 71,8% (IC al 95%: 55,5; 82,1).

Analisi di dati aggregati provenienti da COV002 e COV003

L'efficacia clinica di Vaxzevria è stata valutata sulla base di un'analisi di dati aggregati di due studi clinici in corso randomizzati, in cieco e controllati: uno studio di fase II/III, COV002, in adulti di età ≥ 18 anni (inclusi gli anziani) nel Regno Unito, e uno studio di fase III, COV003, in adulti di età ≥ 18 anni (inclusi gli anziani) in Brasile. Gli studi hanno escluso partecipanti con malattie cardiovascolari, gastrointestinali, epatiche, renali, endocrine/metaboliche e neurologiche severe e/o non controllate, così come soggetti con immunosoppressione severa, donne in gravidanza e partecipanti con una storia nota di infezione da SARS-CoV-2. I vaccini antinfluenzali potevano essere somministrati 7 giorni prima o dopo qualsiasi dose di Vaxzevria. I partecipanti saranno seguiti per un massimo di 12 mesi, per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia contro COVID-19.

Nell'analisi aggregata dell'efficacia, i partecipanti di età ≥ 18 anni hanno ricevuto due dosi (5×10^{10} particelle virali per dose corrispondenti a non meno di $2,5 \times 10^8$ unità infettive) di Vaxzevria (N=6.106) o di controllo (vaccino meningococcico o soluzione salina) (N=6.090), somministrate tramite iniezioni IM.

A causa di vincoli logistici, l'intervallo tra la dose 1 e la dose 2 variava da 3 a 23 settimane (da 21 a 159 giorni): l'86,1% dei partecipanti ha ricevuto le due dosi entro un intervallo da 4 a 12 settimane (da 28 a 84 giorni).

I dati demografici al basale erano ben bilanciati tra i gruppi di trattamento di Vaxzevria e di controllo. Nell'analisi aggregata, tra i partecipanti che hanno ricevuto Vaxzevria con un intervallo di dose compreso tra 4 e 12 settimane, l'87,0% dei partecipanti aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni (il 13,0% era di età pari o superiore a 65 anni e il 2,8% era di età pari o superiore a 75 anni). Il 55,1% dei soggetti era costituito da donne; il 76,2% era composto da bianchi, il 6,4% da neri e il 3,4% da asiatici. Un totale di 2.068 partecipanti (39,3%) presentava almeno una comorbidità preesistente (definita come BMI ≥ 30 kg/m², disturbi cardiovascolari, malattie respiratorie o diabete). Al momento dell'analisi, il tempo mediano di follow-up post-dose 2 era di 78 giorni.

La determinazione finale dei casi di COVID-19 è stata effettuata da una commissione di validazione, che ha anche assegnato il grado di severità della malattia secondo la scala di progressione clinica dell'OMS. Un totale di 218 partecipanti presentava COVID-19 da SARS-CoV-2 confermata virologicamente, che si è manifestata ≥ 15 giorni dopo la seconda dose con almeno un sintomo di COVID-19 (febbre dimostrata (definita come $\geq 37,8$ °C), tosse, respiro affannoso, anosmia o ageusia), e non presentavano evidenza di precedente infezione da SARS-CoV-2. Vaxzevria ha ridotto significativamente l'incidenza di COVID-19 rispetto al controllo (vedere Tabella 3).

Tabella 3 Efficacia di Vaxzevria contro COVID-19 da COV002 e COV003^a

Popolazione	Vaxzevria		Controllo		Efficacia del vaccino % (IC al 95%) ^b
	N	Numero di casi di COVID-19, n (%)	N	Numero di casi di COVID-19, n (%)	
Regime posologico approvato					
4 - 12 settimane (da 28 a 84 giorni)	5.258	64 (1,2)	5.210	154 (3,0)	59,5 (45,8; 69,7)

N = Numero di soggetti inclusi in ogni gruppo; n = Numero di soggetti con un evento confermato; IC = Intervallo di confidenza.

^a L'endpoint di efficacia era basato sui casi confermati di COVID-19 in soggetti di età pari o superiore a 18 anni che erano sieronegativi al basale, che avevano ricevuto due dosi ed erano in studio ≥ 15 giorni dopo la seconda dose.

^b IC non corretto per la molteplicità.

In un'analisi pre-specificata, l'efficacia del vaccino è stata del 62,6% (IC al 95%: 50,9; 71,5) nei partecipanti che hanno ricevuto due dosi raccomandate con qualsiasi intervallo di dose (compreso tra 3 e 23 settimane).

Per quanto riguarda l'ospedalizzazione per COVID-19 (grado di severità dell'OMS ≥ 4) ci sono stati 0 (0,0%; N=5.258) casi di ospedalizzazione per COVID-19 in partecipanti che hanno ricevuto due dosi di Vaxzevria (≥ 15 giorni dopo la dose 2) rispetto a 8 (0,2%; N= 5.210) del controllo, compreso un caso severo (grado di severità dell'OMS ≥ 6), segnalato per il controllo. In tutti i partecipanti che hanno ricevuto almeno una dose, a partire da 22 giorni dopo la dose 1, ci sono stati 0 (0,0%, N=8.032) casi di ospedalizzazione COVID-19 nei partecipanti che hanno ricevuto Vaxzevria, rispetto a 14 (0,2%, N=8.026), di cui uno fatale, segnalati per il controllo.

Nei partecipanti che presentavano una o più comorbidità, l'efficacia del vaccino è stata del 58,3% (IC al 95%: 33,6; 73,9); 25 casi (1,2%) contro 60 di COVID-19 (2,9%) rispettivamente per Vaxzevria (N=2.068) e controllo (N=2.040). Tale risultato era simile a quello relativo all'efficacia del vaccino osservato nella popolazione generale.

Emerge che la protezione inizia da circa 3 settimane dopo la prima dose di vaccino. La seconda dose deve essere somministrata a un intervallo da 4 a 12 settimane dopo la prima dose (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione anziana

Lo studio D8110C00001 ha valutato l'efficacia di Vaxzevria su 5.508 soggetti di età ≥ 65 anni; 3.696 hanno ricevuto Vaxzevria e 1.812 hanno ricevuto placebo. L'efficacia di Vaxzevria è stata coerente tra soggetti anziani (≥ 65 anni) e soggetti adulti più giovani (18-64 anni).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vaxzevria in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione di COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Approvazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In uno studio di tossicità a dosi ripetute sui topi, la somministrazione intramuscolare di Vaxzevria è stata ben tollerata. È stata osservata infiammazione non avversa, mista e/o a cellule mononucleate nei tessuti sottocutanei e nel muscolo scheletrico dei siti di somministrazione e del nervo sciatico adiacente, coerentemente con i risultati previsti dopo l'iniezione intramuscolare dei vaccini. Non si sono registrati esiti nei siti di somministrazione o nei nervi sciatici alla fine del periodo di recupero, ad indicare un completo recupero dell'infiammazione correlata a Vaxzevria.

Genotossicità/Cancerogenicità

Non sono stati effettuati studi di genotossicità né di cancerogenicità. Non si prevede che i componenti del vaccino abbiano un potenziale genotossico.

Tossicità della riproduzione

In uno studio sulla tossicità riproduttiva e dello sviluppo, Vaxzevria non ha indotto tossicità materna o dello sviluppo a seguito dell'esposizione materna durante i periodi pre-accoppiamento, gestazione o allattamento. In questo studio, gli anticorpi materni anti-glicoproteina S di SARS-CoV-2 rilevabili provocati dal vaccino sono stati trasferiti ai feti e ai cuccioli, ad indicare rispettivamente il trasferimento dalla placenta e durante l'allattamento. Non sono disponibili dati su Vaxzevria relativi all'escrezione del vaccino nel latte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
Magnesio cloruro esaidrato
Polisorbato 80 (E 433)
Etanolo
Saccarosio
Sodio cloruro
Disodio edetato (diidrato)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o diluito.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

6 mesi se conservato in frigorifero (2 °C – 8 °C)

Le seguenti informazioni hanno lo scopo di guidare gli operatori sanitari solo in caso di un'imprevista escursione temporanea della temperatura. Non è una condizione di conservazione o spedizione raccomandata.

Il periodo di validità dei flaconcini non aperti include le seguenti escursioni impreviste dalla conservazione in frigorifero (2 °C - 8 °C) per un singolo periodo di:

- 12 ore fino a 30 °C
- 72 ore fino a -3 °C

I flaconcini non aperti devono essere sempre riposti in frigorifero (2 °C - 8 °C) dopo un'escursione di temperatura.

Il verificarsi di un'escursione di temperatura per i flaconcini non aperti non influisce sul modo in cui i flaconcini devono essere conservati dopo la prima apertura (prima perforazione del flaconcino).

Flaconcino aperto

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 6 ore se il vaccino è conservato a temperatura fino a 30 °C e per 48 ore se conservato in frigorifero (2 °C - 8 °C). Trascorso questo periodo di tempo, il flaconcino deve essere smaltito. Non rimetterlo nuovamente in frigorifero.

In alternativa, un flaconcino aperto può essere conservato in frigorifero (2 °C - 8 °C) per un massimo di 48 ore se riportato immediatamente in frigorifero dopo ogni perforazione.

Da un punto di vista microbiologico, dopo la prima apertura il vaccino deve essere utilizzato immediatamente. Se il vaccino non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggerli dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino multidose

Flaconcino da 8 dosi

4 mL di sospensione in un flaconcino da 8 dosi (vetro trasparente di tipo I) con tappo (elastomerico con sigillo in alluminio). Ogni flaconcino contiene 8 dosi da 0,5 mL. Confezioni da 10 flaconcini multidose.

Flaconcino da 10 dosi

5 mL di sospensione in un flaconcino da 10 dosi (vetro trasparente di tipo I) con tappo (elastomerico con sigillo in alluminio). Ogni flaconcino contiene 10 dosi da 0,5 mL. Confezioni da 10 flaconcini multidose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Questo vaccino deve essere manipolato da un operatore sanitario utilizzando una tecnica asettica per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Non utilizzare questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Il flaconcino multidose non aperto deve essere conservato in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggerli dalla luce.

Il vaccino deve essere ispezionato visivamente per escludere la presenza di particolato e alterazioni del colore prima della somministrazione. Vaxzevria è una sospensione da incolore a leggermente marrone, da limpida a leggermente opaca. Smaltire il flaconcino in caso di alterazioni del colore della sospensione o in presenza di particelle visibili. Non agitare. Non diluire la sospensione.

Il vaccino non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.

Il ciclo di vaccinazione di Vaxzevria consiste in due dosi separate da 0,5 mL ciascuna. La seconda dose deve essere somministrata da 4 a 12 settimane dopo la prima dose. I soggetti che hanno ricevuto la prima dose di Vaxzevria devono ricevere la seconda dose dello stesso vaccino per completare il ciclo di vaccinazione.

Ciascuna dose di vaccino da 0,5 mL viene aspirata in una siringa per iniezione da somministrare per via intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio. Utilizzare un nuovo ago per la somministrazione, quando possibile.

È normale che rimanga del liquido nel flaconcino dopo aver prelevato la dose finale. In ogni flaconcino è inclusa una quantità aggiuntiva al fine di assicurare che possano essere erogate 8 dosi (flaconcino da 4 mL) o 10 dosi (flaconcino da 5 mL) da 0,5 mL. Non riunire il vaccino in eccesso da più flaconcini. Smaltire qualsiasi vaccino inutilizzato.

Dal momento dell'apertura del flaconcino (prima perforazione), il vaccino deve essere usato entro 6 ore se conservato a temperatura fino a 30 °C. Trascorso questo tempo, il flaconcino deve essere eliminato. Non rimetterlo in frigorifero. In alternativa, un flaconcino aperto può essere conservato in frigorifero (2 °C – 8 °C) per un massimo di 48 ore se riportato immediatamente in frigorifero dopo ogni perforazione.

Smaltimento

Il vaccino non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali per i rifiuti farmaceutici. Eventuali fuoriuscite devono essere disinfettate utilizzando agenti con attività virucida contro l'adenovirus.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1529/001 10 flaconcini multidose (8 dosi per flaconcino)
EU/1/21/1529/002 10 flaconcini multidose (10 dosi per flaconcino)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 gennaio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Henogen S.A.
Rue de la Marlette 14
7180 Seneffe
Belgio

Catalent Maryland, Inc
7555 Harmans Road
Harmans, MD 21077
Stati Uniti

Oxford Biomedica (UK) Limited
Unit A
Plot 7000
Alec Issigonis Way
Oxford OX4 2ZY
Regno Unito

Halix B.V.
Tinbergenweg 1
2333 BB Leiden
Olanda

SK Bioscience Co Limited (No. 97)
150, Saneopdanji-gil, Pungsan-eup
Andong-si, Gyeongsangbuk-do
Corea del Sud

WuXi Biologics Co., Ltd
108 Meiliang Road
Mashan
Binhu District
WuXi
Jiangsu 214092
Cina

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

AstraZeneca Nijmegen B.V.
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Olanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Scadenza
Al fine di chiarire i possibili meccanismi di attivazione piastrinica dopo la vaccinazione e per identificare i possibili fattori scatenanti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare la relazione finale per uno studio in vitro per testare l'espressione della proteina S di Vaxzevria.	7 luglio 2021
Al fine di garantire che tutti gli eventi trombotici con trombocitopenia e/o emorragia segnalati siano studiati eseguendo un'analisi approfondita della funzione piastrinica nello studio interventistico in soggetti immunocompromessi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in	30 novembre 2023

commercio deve presentare la relazione finale dello studio clinico, in conformità ad un protocollo di studio revisionato e concordato.	
--	--

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-bis del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare la coerenza del principio attivo e del processo di produzione del prodotto finito, il richiedente deve fornire ulteriori dati di convalida e comparabilità e introdurre test ottimizzati.	Dicembre 2021 con aggiornamenti mensili intermedi a partire da febbraio 2021
Al fine di garantire una qualità costante del prodotto, il richiedente deve fornire ulteriori informazioni sulla stabilità del principio attivo e del prodotto finito e rivedere le specifiche del prodotto finito sulla base di ulteriori esperienze di produzione.	Giugno 2022 con aggiornamenti mensili intermedi a partire da febbraio 2021
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di Vaxzevria, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare le relazioni finali degli studi clinici per gli studi randomizzati e controllati COV001, COV002, COV003 e COV005.	31 maggio 2022
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di Vaxzevria, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire l'analisi finale degli studi clinici aggregati.	Analisi aggregata finale: 31 maggio 2022
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di Vaxzevria negli anziani e nei soggetti con malattia sottostante, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare la panoramica e le sintesi della relazione finale (CSR) dello studio clinico per lo studio D8110C00001.	CSR finale: 31 marzo 2024