▼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 primaria 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).

Una dose di richiamo (terza dose) di 0,5 ml può essere somministrata ai soggetti che hanno completato il ciclo di vaccinazione primaria con Vaxzevria o con un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (vedere

paragrafi 4.8 e 5.1). La terza dose deve essere somministrata almeno 3 mesi dopo il completamento del ciclo di vaccinazione primaria.

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 4.4).

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 una dose aggiuntiva del vaccino a coloro che hanno manifestato anafilassi a una precedente 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. I tassi di segnalazione dopo la seconda dose sono più bassi rispetto a quelli dopo la prima dose. Vedere anche paragrafo 4.3.
  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.
- ***Trombosi cerebrovascolare venosa e dei seni***: eventi di trombosi cerebrovascolare venosa e dei seni senza trombocitopenia sono stati osservati molto raramente dopo la vaccinazione con Vaxzevria. Alcuni casi hanno avuto un esito fatale. La maggior parte di questi casi si è verificata entro le prime quattro settimane dopo la vaccinazione. Queste informazioni devono essere prese in considerazione per i soggetti a maggior rischio di sviluppare trombosi cerebrovascolare venosa e dei seni. Questi eventi possono richiedere approcci di trattamento diversi dalla trombosi con sindrome trombocitopenica e gli operatori sanitari devono consultare la guida applicabile.
- ***Tromboembolia venosa:*** la tromboembolia venosa (TEV) è stata osservata dopo la vaccinazione con Vaxzevria e ciò deve essere considerato per le persone ad aumentato rischio di TEV.
- ***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.

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 sono state segnalate molto raramente la sindrome di Guillain-Barré (GBS) e la mielite trasversa (MT). Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e sintomi di GBS e MT per garantire una diagnosi corretta, al fine di avviare cure e trattamenti di supporto adeguati, e per escludere altre cause.

Rischio di severi eventi avversi dopo una dose di richiamo

Il rischio di severi eventi avversi (quali disturbi della coagulazione, tra cui trombosi con sindrome trombocitopenica, TEV, CLS, GBS e MT) dopo una dose di richiamo di Vaxzevria non è stato ancora caratterizzato.

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

Ciclo primario di vaccinazione

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 56.601 partecipanti di età ≥18 anni è stato randomizzato; di questi partecipanti, 33.846 hanno ricevuto almeno una dose di Vaxzevria, mentre 32.030 hanno ricevuto due dosi.

I partecipanti hanno continuato ad essere seguiti per gli aspetti di sicurezza indipendentemente dall'apertura del cieco o dalla ricezione della vaccinazione in aperto. Per i quattro studi clinici condotti nel Regno Unito, in Brasile e in Sudafrica, è disponibile un follow-up più lungo di ≥12 mesi (mediana 13,0 mesi) dalla prima dose per 10.247 partecipanti che hanno ricevuto Vaxzevria.

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.

Dose di richiamo (terza dose)

Il profilo di sicurezza osservato nei soggetti che hanno ricevuto una dose di richiamo (terza dose) era coerente con il profilo di sicurezza noto di Vaxzevria. Nei soggetti che hanno ricevuto una dose di richiamo di Vaxzevria non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza rispetto alle reazioni avverse segnalate per il ciclo di vaccinazione primaria con Vaxzevria.

Dose di richiamo (terza dose) dopo la vaccinazione primaria con Vaxzevria

Nello studio D7220C00001, 367 partecipanti che avevano precedentemente ricevuto un ciclo di vaccinazione primaria di 2 dosi con Vaxzevria hanno ricevuto una singola dose di richiamo (terza dose) di Vaxzevria. Il tempo mediano tra la seconda dose e la dose di richiamo è stato di 8,6 mesi (263 giorni).

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza nei partecipanti precedentemente vaccinati con Vaxzevria sono state dolorabilità in sede di iniezione (54%), stanchezza (43%), dolore in sede di iniezione (38%), cefalea (34%), mialgia (23%) e malessere (22%). La maggior parte di queste reazioni avverse è stata di severità da lieve a moderata e di solito si è risolta entro pochi giorni dalla vaccinazione.

Dose di richiamo (terza dose) dopo la vaccinazione primaria con un vaccino a mRNA anti-COVID-19

Nello studio D7220C00001, 322 partecipanti che avevano precedentemente ricevuto un ciclo di vaccinazione primaria di 2 dosi con un vaccino a mRNA anti-COVID-19 hanno ricevuto una singola dose di richiamo (terza dose) di Vaxzevria. Il tempo mediano tra la seconda dose e la dose di richiamo è stato di 3,9 mesi (119 giorni).

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza nei partecipanti precedentemente vaccinati con un vaccino a mRNA sono state dolorabilità in sede di iniezione (71%), stanchezza (58%), cefalea (52%), dolore in sede di iniezione (50%), mialgia (47%), malessere (42%), brividi (31%) e nausea (21%). La maggior parte di queste reazioni avverse è stata di severità da lieve a moderata e di solito si è risolta entro pochi giorni dalla vaccinazione.

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 (≥1/10); comune (≥1/100,

<1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥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]
	Comune	Capogiro
	Non comune	Sonnolenza Letargia Parestesia Ipoestesia
	Raro	Paralisi facciale[d]
	Molto rara	Sindrome di Guillain-Barré
	Non nota	Mielite trasversa
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito
Patologie vascolari	Molto rara	Trombosi con sindrome trombocitopenica[e]
	Non nota	Sindrome da perdita capillare Trombosi cerebrovascolare venosa e dei seni[b] Tromboembolia venosa[b]
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Vomito Diarrea Dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Iperidrosi Prurito Eruzione cutanea Orticaria
	Non nota	Angioedema Vasculite cutanea
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, febbre Brividi

	Comune	Tumefazione in sede di iniezione, Eritema 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'emicrania (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).

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 all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse 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, vaccini anti-COVID-19, codice ATC: J07BN02

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 (≤ 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).

Nell'analisi di follow-up a 6 mesi, sono state eseguite analisi di efficacia aggiornate con ulteriori casi confermati di COVID-19 accumulati durante il follow-up in cieco controllato con placebo, con un follow-up mediano di 78 giorni nei partecipanti che hanno ricevuto Vaxzevria e 71 giorni in partecipanti che hanno ricevuto placebo. L'efficacia complessiva del vaccino contro la malattia sintomatica da COVID-19 è stata del 67,0% (95% CI: 58,9, 73,5) con 141 (0,8%) casi di COVID-19 riportati nei partecipanti che avevano ricevuto due dosi di Vaxzevria (N=17.617) e 184 (2,2%) casi segnalati tra i partecipanti che avevano ricevuto placebo (N=8.528). Tra i partecipanti di età compresa tra 18 e 64 anni si sono verificati 135 (1,0%) casi nel gruppo Vaxzevria (N=13.921) rispetto a 165 (2,5%) casi nel gruppo placebo (N=6.712), corrispondenti a un'efficacia del vaccino del 64,8% (IC 95%: 55,7; 71,9). Tra i partecipanti di età ≥65 anni l'efficacia del vaccino è stata dell'86,3% (95% CI: 65,8; 94,6) con 6 (0,2%) casi nel gruppo Vaxzevria (N=3.696) rispetto a 19 (1,1%) casi nel gruppo placebo (N= 1.816).

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 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.

Nell'analisi aggregata primaria 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 primaria, 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 comorbilità preesistente (definita come BMI ≥30 kg/m^2, 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 ≥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 comorbilità, 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).

Immunogenicità dopo la dose di richiamo

Studio D7220C00001, immunogenicità di una dose di richiamo (terza dose) dopo la vaccinazione primaria con Vaxzevria o un vaccino a mRNA anti-COVID-19

D7220C00001 è uno studio di fase II/III parzialmente in doppio cieco, attivo e controllato, in cui 367 partecipanti di età ≥30 anni precedentemente vaccinati con Vaxzevria e 322 partecipanti di età ≥30 anni precedentemente vaccinati con un vaccino a mRNA hanno ricevuto una singola dose di richiamo di Vaxzevria almeno 90 giorni dopo aver ricevuto la seconda dose del ciclo di vaccinazione primario. L'immunogenicità è stata valutata in 342 partecipanti precedentemente vaccinati con Vaxzevria e 294 partecipanti precedentemente vaccinati con un vaccino a mRNA, tutti sieronegativi al basale.

L'efficacia di Vaxzevria somministrato come singola dose di richiamo in partecipanti precedentemente vaccinati con Vaxzevria è stata dimostrata valutando la non inferiorità della risposta immunitaria dei titoli anticorpali pseudoneutralizzanti contro il ceppo ancestrale rispetto a quella provocata da un ciclo

di vaccinazione primaria di 2 dosi in un sottogruppo di partecipanti abbinati nello studio D8110C00001.

La non inferiorità per il rapporto GMT è stata dimostrata quando si sono confrontati i titoli anticorpali pseudoneutralizzanti 28 giorni dopo la dose di richiamo con i titoli 28 giorni dopo il ciclo di vaccinazione primaria (vedere Tabella 4).

Tabella 4. Titoli anticorpali neutralizzanti contro il ceppo ancestrale dopo il richiamo con Vaxzevria in partecipanti precedentemente vaccinati con Vaxzevria

	28 giorni dopo il ciclo di vaccinazione primaria con Vaxzevria[a]	**28 giorni dopo la dose di richiamo**	**Rapporto GMT[b]**	**Raggiunto l'obiettivo di non inferiorità (S/N)**
n	508	327	327/508	
GMT[c]	242,80	248,89	1,03	S[d]
(95% IC)	(224,82; 262,23)	(229,53; 269,89)	(0,92; 1,15)	

n = Numero di soggetti in analisi; GMT = Titolo medio geometrico di anticorpi neutralizzanti; IC = Intervallo di confidenza; Rapporto GMT = Rapporto del titolo medio geometrico.
[a.] Sulla base delle analisi di una coorte abbinata di partecipanti allo studio D8110C00001.
[b.] GMT 28 giorni dopo la dose di richiamo a GMT 28 giorni dopo la seconda dose del ciclo di vaccinazione primaria.
[c.] I risultati riportati sono stati aggiustati utilizzando un modello ANCOVA che include termini a effetto fisso per la finestra di visita, il tempo trascorso dalla precedente vaccinazione (per il richiamo), le comorbidità al basale, il sesso, l'età e un effetto casuale del soggetto.
[d.] La non inferiorità è stata dimostrata se il limite inferiore dell'IC al 95% a due lati del rapporto GMT del gruppo di confronto e del gruppo di riferimento è >0,67.

Vaxzevria si è dimostrato efficace anche nell'innescare risposte anticorpali nei partecipanti che avevano precedentemente ricevuto la vaccinazione primaria con un vaccino a mRNA. In questi partecipanti, una singola dose di richiamo di Vaxzevria ha determinato un aumento delle risposte umorali, con un aumento della media geometrica (GMFR) di 3,77 volte (IC 95%: 3,26; 4,37) dei titoli anticorpali neutralizzanti diretti contro il ceppo ancestrale dal pre-richiamo a 28 giorni dopo la dose di richiamo.

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 per i 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).

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'allettamento. 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

9 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.

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.

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
Data del rinnovo più recente: 31 ottobre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

15 Settembre 2023

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