

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ 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 approvato

(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 4.2).

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 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.
- **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  $\mu\text{L}$ ) 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 eventi molto rari dopo una dose di richiamo

Il rischio di eventi molto rari (quali disturbi della coagulazione, tra cui trombosi con sindrome trombocitopenica, 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 56.124 partecipanti di età  $\geq 18$  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  $\geq 38$  °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 ( $\geq 65$  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 approvato*

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 approvato 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  $\geq 18$  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 <sup>a</sup>
	Non comune	Linfoadenopatia

	Non nota	Trombocitopenia immune <sup>b</sup>
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 <sup>c</sup>
	Non comune	Capogiro Sonnolenza Letargia Parestesia Ipoestesia
	Raro	Paralisi facciale <sup>d</sup>
	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 trombotocitopenica <sup>e</sup>
	Non nota	Sindrome da perdita capillare Trombosi cerebrovascolare venosa e dei seni <sup>b</sup>
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 <sup>f</sup> Stanchezza Malessere Stato febbricitante Brividi
	Comune	Tumefazione in sede di iniezione, Eritema Febbre <sup>g</sup> Malattia simil-influenzale Astenia

<sup>a</sup> Negli studi clinici è stata comunemente riportata trombocitopenia lieve transitoria (vedere paragrafo 4.4).

<sup>b</sup> I casi sono stati riportati dopo l'immissione in commercio (vedere anche paragrafo 4.4).

<sup>c</sup> La cefalea include l'emigrania (non comune).

<sup>d</sup> 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.

<sup>e</sup> 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).

<sup>f</sup> Lividura in sede di iniezione include ematoma in sede di iniezione (non comune).

<sup>g</sup> Febbre misurata  $\geq 38$  °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  $\geq 18$  anni hanno ricevuto due dosi ( $5 \times 10^{10}$  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  $\geq 26$  a  $\leq 36$  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%) <sup>b</sup>
	N	Numero di casi <sup>a</sup> COVID-19, n (%)	Tasso di incidenza di COVID-19 per 1.000 anni-persona	N	Numero di casi <sup>a</sup> 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.

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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 (SpO<sub>2</sub>) 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).

*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  $\geq 18$  anni (inclusi gli anziani) nel Regno Unito, e uno studio di fase III, COV003, in adulti di età  $\geq 18$  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  $\geq 18$  anni hanno ricevuto due dosi ( $5 \times 10^{10}$  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  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 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  $\geq 15$  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<sup>a</sup>**

Popolazione	Vaxzevria		Controllo		Efficacia del vaccino % (IC al 95%) <sup>b</sup>
	N	Numero di casi di COVID-19, n (%)	N	Numero di casi di COVID-19, n (%)	
<b>Regime posologico approvato</b>					
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.

<sup>a</sup> 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  $\geq 15$  giorni dopo la seconda dose.

<sup>b</sup> 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  $\geq 4$ ) ci sono stati 0 (0,0%; N=5.258) casi di ospedalizzazione per COVID-19 in partecipanti che hanno ricevuto due dosi di Vaxzevria ( $\geq 15$  giorni dopo la dose 2) rispetto a 8 (0,2%; N= 5.210) del controllo, compreso un caso severo (grado di severità dell'OMS  $\geq 6$ ), 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).

#### 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  $\geq 30$  anni precedentemente vaccinati con Vaxzevria e 322 partecipanti di età  $\geq 30$  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**

	<b>28 giorni dopo il ciclo di vaccinazione primaria con Vaxzevria<sup>a</sup></b>	<b>28 giorni dopo la dose di richiamo</b>	<b>Rapporto GMT<sup>b</sup></b>	<b>Raggiunto l'obiettivo di non inferiorità (S/N)</b>
n	508	327	327/508	
<b>GMT<sup>c</sup></b>	242,80	248,89	1,03	S <sup>d</sup>
(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

<sup>a</sup>. Sulla base delle analisi di una coorte abbinata di partecipanti allo studio D8110C00001

<sup>b</sup>. GMT 28 giorni dopo la dose di richiamo a GMT 28 giorni dopo la seconda dose del ciclo di vaccinazione primaria

<sup>c</sup>. 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

<sup>d</sup>. 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  $\geq 65$  anni; 3.696 hanno ricevuto Vaxzevria e 1.812 hanno ricevuto placebo. L'efficacia di Vaxzevria è stata coerente tra soggetti anziani ( $\geq 65$  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, gravidanza 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'impervista 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 imperviste 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.

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  
Data del rinnovo più recente: 9 Novembre 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>.



## **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

mAbxience S.A.U.  
Calle Jose Zabala 1040  
Garin  
B1619JNA  
Buenos Aires  
Argentina

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 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 commercio deve presentare la relazione finale dello studio clinico, in conformità ad un protocollo di studio revisionato e concordato.	30 novembre 2023

**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:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
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.	Gennaio 2023 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 Dicembre 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 Dicembre 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

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA - FLACONCINO DA OTTO DOSI, CONFEZIONE DA 10 FLACONCINI**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Una dose (0,5 mL) contiene non meno di  $2,5 \times 10^8$  unità infettive

Adenovirus dello scimpanzé che codifica per la glicoproteina spike del SARS-CoV-2 ChAdOx1-S

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

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.

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile

10 flaconcini multidose

(8 dosi per flaconcino - 0,5 mL per dose)

4 mL

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso intramuscolare

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per ulteriori informazioni, eseguire la scansione qui o visitare [www.azcovid-19.com](http://www.azcovid-19.com)

Codice QR da includere

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

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

Non congelare. Non agitare.

Per informazioni sulla durata di conservazione dopo la prima apertura e ulteriori informazioni sulla conservazione, vedere il foglio illustrativo.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire in conformità alle linee guida locali per rifiuti farmaceutici.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

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

EU/1/21/1529/001

10 flaconcini multidose (8 dosi per flaconcino)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO - FLACONCINO DA OTTO DOSI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

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

Uso intramuscolare

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

Flaconcino multidose (8 dosi da 0,5 mL)  
4 mL

**6. ALTRO**

AstraZeneca

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA - FLACONCINO DA DIECI DOSI, CONFEZIONE DA 10 FLACONCINI**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Una dose (0,5 mL) contiene non meno di  $2,5 \times 10^8$  unità infettive

Adenovirus dello scimpanzé che codifica per la glicoproteina spike del SARS-CoV-2 ChAdOx1-S

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

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.

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile

10 flaconcini multidose

(10 dosi per flaconcino - 0,5 mL per dose)

5 mL

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso intramuscolare

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per ulteriori informazioni, eseguire la scansione qui o visitare [www.azcovid-19.com](http://www.azcovid-19.com)

Codice QR da includere

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare. Non agitare.

Per informazioni sulla durata di conservazione dopo la prima apertura e ulteriori informazioni sulla conservazione, vedere il foglio illustrativo.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire in conformità alle linee guida locali per rifiuti farmaceutici.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

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

EU/1/21/1529/002

10 flaconcini multidose (10 dosi per flaconcino)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO - FLACONCINO DA DIECI DOSI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

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

Usò intramuscolare

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

Flaconcino multidose (10 dosi da 0,5 mL)  
5 mL

**6. ALTRO**

AstraZeneca

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

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

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima che sia somministrato il vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Vaxzevria e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato Vaxzevria
3. Come viene somministrato Vaxzevria
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vaxzevria
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Vaxzevria e a cosa serve**

Vaxzevria è utilizzato per prevenire COVID-19, malattia causata dal coronavirus SARS-CoV-2.

Vaxzevria viene somministrato ad adulti di età pari o superiore a 18 anni.

Il vaccino stimola le difese naturali dell'organismo (il sistema immunitario) a produrre anticorpi e globuli bianchi specializzati che agiscono contro il virus, fornendo così protezione contro COVID-19. Nessuno dei componenti di questo vaccino può provocare COVID-19.

#### **2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato Vaxzevria**

##### **Il vaccino non deve essere somministrato:**

- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6);
- se ha avuto un coagulo di sangue che si è verificato contemporaneamente a bassi livelli di piastrine (trombosi con sindrome trombocitopenica) dopo aver ricevuto Vaxzevria;
- se le è stata diagnosticata precedentemente la sindrome da perdita capillare (una condizione che causa fuoriuscita di liquido dai piccoli vasi sanguigni).

#### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima che le sia somministrato Vaxzevria:

- se ha avuto una grave reazione allergica dopo qualsiasi altra iniezione di vaccino o dopo che le è stato somministrato Vaxzevria in passato;
- se è mai svenuto dopo un'iniezione con un ago;
- se soffre di una grave infezione con febbre alta (oltre 38 °C). Può invece ricevere la vaccinazione se ha febbre leggera o un'infezione delle vie aeree superiori come un raffreddore;

- se ha problemi di sanguinamento o di formazione di lividi o se sta assumendo un medicinale anticoagulante (per prevenire la formazione di coaguli di sangue);
- se il suo sistema immunitario non funziona correttamente (immunodeficienza) o sta assumendo medicinali che indeboliscono il sistema immunitario (come corticosteroidi ad alto dosaggio, immunosoppressori o medicinali antitumorali);
- se ha avuto in precedenza la sindrome di Guillain-Barré (perdita temporanea di sensibilità e movimento) dopo aver ricevuto Vaxzevria;
- se ha avuto in precedenza la mielite trasversa (infiammazione del midollo spinale) dopo la somministrazione di Vaxzevria.

Se non è sicuro se una delle condizioni sopra descritte la riguarda, ne parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima che le venga somministrato il vaccino.

Come con qualsiasi vaccino, il ciclo di vaccinazione a 2 dosi di Vaxzevria potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono. La durata della protezione non è nota.

#### *Disturbi del sangue*

Coaguli di sangue molto rari, in associazione a bassi livelli di piastrine nel sangue, in alcuni casi accompagnati da sanguinamento, sono stati osservati dopo la vaccinazione con Vaxzevria. Questa condizione includeva casi gravi con coaguli di sangue in siti diversi o insoliti (per esempio, cervello, intestino, fegato, milza) come pure coagulazione o sanguinamento eccessivi in tutto il corpo. La maggior parte di questi casi si è verificata nelle prime tre settimane successive alla vaccinazione. In alcuni casi questa condizione ha provocato morte. Il numero di casi segnalati dopo la seconda dose è stato inferiore rispetto a quello dei casi segnalati dopo la prima dose.

Coaguli di sangue nel cervello, non associati a un basso livello di piastrine nel sangue, sono stati osservati molto raramente dopo la vaccinazione con Vaxzevria. La maggior parte di questi casi si è verificata entro le prime quattro settimane dopo la vaccinazione. Alcuni casi hanno avuto un esito fatale.

Livelli molto bassi di piastrine (trombocitopenia immune), che possono essere associati a sanguinamento, sono stati riportati molto raramente, di solito entro le prime quattro settimane successive alla vaccinazione con Vaxzevria.

Si rivolga immediatamente a un medico in caso di respiro affannoso, dolore al petto, gonfiore alle gambe, dolore alle gambe o dolore addominale persistente dopo la vaccinazione (vedere paragrafo 4).

Inoltre, consulti immediatamente un medico se, dopo alcuni giorni dalla vaccinazione, si verificano mal di testa intensi o persistenti, vista annebbiata, confusione o convulsioni (crisi convulsive) dopo la vaccinazione, o se dopo pochi giorni si verificano sanguinamenti inspiegabili o compaiono lividi sulla pelle o macchie rotonde molto piccole in un punto diverso dal sito di vaccinazione (vedere paragrafo 4).

#### *Sindrome da perdita capillare*

In seguito alla vaccinazione con Vaxzevria sono stati segnalati casi molto rari di sindrome da perdita capillare (CLS). Alcuni soggetti colpiti avevano una precedente diagnosi di CLS. La CLS è una condizione grave che può portare alla morte e che causa perdita di liquido dai piccoli vasi sanguigni (capillari) con conseguente rapido gonfiore delle braccia e delle gambe, improvviso aumento di peso e sensazione di svenimento (bassa pressione sanguigna). Si rivolga immediatamente al medico se sviluppa questi sintomi nei giorni successivi alla vaccinazione.

#### *Eventi neurologici*

##### Sindrome di Guillain-Barré

Si rivolga immediatamente a un medico se si manifestano debolezza e paralisi agli arti che possono progredire al torace e al viso (sindrome di Guillain-Barré). Questa sindrome è stata segnalata molto raramente in seguito alla vaccinazione con Vaxzevria.

##### Infiammazione del midollo spinale (mielite trasversa)

Si rivolga immediatamente a un medico se si manifestano segni di debolezza alle braccia o alle gambe, sintomi sensitivi (come formicolio, intorpidimento, dolore o perdita della sensibilità dolorifica) e disfunzione urinaria o intestinale. Questa infiammazione è stata segnalata molto raramente dopo la vaccinazione con Vaxzevria.

### **Rischio di eventi molto rari dopo una dose di richiamo**

Il rischio di eventi molto rari (quali disturbi del sangue, tra cui trombosi con sindrome trombocitopenica, sindrome da perdita capillare, sindrome di Guillain-Barré, mielite trasversa) dopo una dose di richiamo di Vaxzevria non è noto.

### **Bambini e adolescenti**

Vaxzevria non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 18 anni. Al momento non sono disponibili sufficienti informazioni sull'uso di Vaxzevria nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

### **Altri medicinali e Vaxzevria**

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o vaccino.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere questo vaccino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Alcuni degli effetti indesiderati di Vaxzevria elencati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono temporaneamente ridurre la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Se non si sente bene dopo la vaccinazione, non guidi veicoli né usi macchinari. Attenda fino alla scomparsa di questi effetti prima di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

### **Vaxzevria contiene sodio e alcol (etanolo)**

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

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

## **3. Come viene somministrato Vaxzevria**

Vaxzevria viene somministrato mediante iniezione da 0,5 mL nel muscolo (di solito nella parte superiore del braccio).

Durante e dopo ogni iniezione del vaccino, il medico, il farmacista o l'infermiere la terranno sotto osservazione per circa 15 minuti per monitorare eventuali segni di una reazione allergica.

### *Ciclo primario di vaccinazione*

**Riceverà 2 iniezioni** di Vaxzevria. La seconda iniezione può essere somministrata da 4 a 12 settimane dopo la prima iniezione. Le verrà comunicato quando dovrà recarsi per ricevere la seconda iniezione.

### **Se salta l'appuntamento per la seconda iniezione di Vaxzevria**

Se dimentica di tornare all'orario previsto, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. È importante che torni per la seconda iniezione di Vaxzevria. Se dimentica l'iniezione programmata, potrebbe non essere completamente protetto contro COVID-19.

### *Dose di richiamo*

Potrebbe ricevere un'iniezione di richiamo di Vaxzevria. L'iniezione di richiamo può essere somministrata almeno 3 mesi dopo aver completato il ciclo di vaccinazione primaria con Vaxzevria o con un vaccino a mRNA anti-COVID-19 approvato.



#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Negli studi clinici, la maggior parte degli effetti indesiderati è stata di natura da lieve a moderata e si è risolta entro pochi giorni. Dopo la seconda dose sono stati segnalati meno effetti indesiderati.

Dopo la vaccinazione, è possibile che si manifesti più di un effetto indesiderato contemporaneamente (ad esempio, dolori muscolari/articolari, mal di testa, brividi e malessere generale). Se uno qualsiasi dei sintomi persiste, chiedi consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere.

Sono stati segnalati molto raramente coaguli di sangue in combinazione con bassi livelli di piastrine (trombosi con sindrome trombocitopenica), vedere paragrafo 2.

**Richiedi immediatamente assistenza medica** se entro tre settimane dalla vaccinazione si manifesta uno dei seguenti sintomi:

- mal di testa intenso o persistente, vista annebbiata, confusione o convulsioni (crisi convulsive)
- respiro affannoso, dolore toracico, gonfiore alle gambe, dolore alle gambe o dolore addominale persistente
- lividi insoliti sulla pelle o macchie rotonde molto piccole in un punto diverso dal sito di vaccinazione.

**Richiedi assistenza medica urgente** se si manifestano sintomi di grave reazione allergica. Tali reazioni possono includere una combinazione di uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- sensazione di svenimento o stordimento
- cambiamenti nel battito cardiaco
- respiro affannoso
- respiro sibilante
- gonfiore delle labbra, del viso o della gola
- orticaria o eruzione cutanea
- nausea o vomito
- mal di stomaco.

**Con Vaxzevria possono verificarsi i seguenti effetti indesiderati:**

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10)

- dolorabilità, dolore, calore, prurito o lividi nel punto in cui viene praticata l'iniezione
- sensazione di stanchezza (affaticamento) o sensazione di malessere generale
- brividi o sensazione di febbre
- mal di testa
- nausea
- dolore alle articolazioni o dolore muscolare

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- gonfiore o arrossamento nel punto in cui viene praticata l'iniezione
- febbre (superiore o uguale a 38 °C)
- vomito o diarrea
- diminuzione lieve e transitoria dei livelli di piastrine nel sangue (risultati di laboratorio)
- dolore alle gambe o alle braccia
- sintomi simil-influenzali, come febbre alta, mal di gola, naso che cola, tosse e brividi
- debolezza fisica o mancanza di energia

**Non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- sonnolenza, sensazione di vertigini, profonda mancanza di reattività e inattività
- dolore addominale o diminuzione dell'appetito
- ingrossamento dei linfonodi

- sudorazione eccessiva, prurito alla pelle, eruzione cutanea o orticaria
- spasmi muscolari
- sensazione insolita sulla pelle, come formicolio o sensazione di pizzicore (parestesia)
- diminuzione della percezione o della sensibilità, soprattutto sulla pelle (ipoestesia)
- ronzio persistente nelle orecchie (tinnito)

**Rari** (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

- paralisi di un lato del viso

**Molto rari** (possono interessare fino a 1 persona su 10.000)

- coaguli di sangue spesso in siti insoliti (ad es. cervello, intestino, fegato, milza), associati a bassi livelli di piastrine nel sangue
- grave infiammazione dei nervi, che può causare paralisi e difficoltà respiratorie (sindrome di Guillain-Barré)

**Non noti** (non possono essere definiti sulla base dei dati disponibili)

- grave reazione allergica (anafilassi)
- ipersensibilità
- rapido gonfiore sotto la pelle in aree come viso, labbra, bocca e gola (che può causare difficoltà di deglutizione o di respirazione)
- sindrome da perdita capillare (una condizione che causa fuoriuscita di liquido dai piccoli vasi sanguigni)
- livelli di piastrine molto bassi (trombocitopenia immune) che possono essere associati a sanguinamento (vedere paragrafo 2, Disturbi del sangue)
- coaguli di sangue nel cervello, non associati a un basso livello di piastrine nel sangue (vedere paragrafo 2, Disturbi del sangue)
- infiammazione del midollo spinale (mielite trasversa)

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Vaxzevria**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Il medico, il farmacista o l'infermiere sono responsabili della conservazione di questo vaccino e dello smaltimento corretto di qualsiasi prodotto inutilizzato. Le seguenti informazioni sulla conservazione, la scadenza, l'uso, la manipolazione e lo smaltimento sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad.

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

Non congelare.

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

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.

Gettare il flaconcino se la sospensione presenta un'alterazione del colore o se si osservano particelle. Non agitare.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Vaxzevria

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

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

Questo prodotto contiene organismi geneticamente modificati (OGM).

Gli altri eccipienti sono L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, cloruro di magnesio esaidrato, polisorbato 80 (E 433), etanolo, saccarosio, cloruro di sodio, disodio edetato (diidrato), acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 "Vaxzevria contiene sodio e alcol").

### Descrizione dell'aspetto di Vaxzevria e contenuto della confezione

Sospensione iniettabile (preparazione iniettabile). La sospensione si presenta da incolore a leggermente marrone, da limpida a leggermente opaca.

Confezioni:

- flaconcino multidose da 8 dosi (4 mL) con tappo (elastomerico con sigillo in alluminio) in una confezione da 10 flaconcini. Ogni flaconcino contiene 8 dosi da 0,5 mL.
- flaconcino multidose da 10 dosi (5 mL) con tappo (elastomerico con sigillo in alluminio) in una confezione da 10 flaconcini. Ogni flaconcino contiene 10 dosi da 0,5 mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AstraZeneca AB,  
SE-151 85 Södertälje,  
Svezia

### Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel: +32 2 808 53 06

#### Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2141423

#### България

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 (2) 90 60 798

#### Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tél/Tel: +352 2 7863166

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 228 882 054

**Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 89 87 04 78

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: 0800 22 88 660  
(gebührenfrei)

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 211 1983792

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 93 220 20 14

**France**

AstraZeneca  
Tél: 0 800 08 92 44 (numéro vert)

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC  
Tel: 1800 812456 (toll free)

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 519 3643

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 9801 4221

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22090050

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 68688132

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 8 018 0007

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8134

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: 0800 70 11 (gratis)  
+31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 23 96 23 13

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 104 60 80

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 30 880 17 68

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 31 630 03 18

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 60 03 197

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 3321 5491

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 94 24 55072

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 3 130 11 892

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 8000 541 028

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "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 questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

### **Altre fonti d'informazioni**

Scansionare il codice QR con un dispositivo mobile per ottenere **queste informazioni in diverse lingue**.



[www.azcovid-19.com](http://www.azcovid-19.com)

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

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

---

Le informazioni seguenti sono destinate **esclusivamente agli operatori sanitari**:

Per la conservazione e lo smaltimento, vedere il paragrafo 5 "Come conservare Vaxzevria".

### **Tracciabilità**

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

### **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.

Il vaccino deve essere ispezionato visivamente per escludere la presenza di particolato e alterazione 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 di 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 unire il vaccino in eccesso da più flaconcini. Smaltire qualsiasi vaccino inutilizzato.

#### 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.

**ALLEGATO IV**  
**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI**  
**DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*), dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per il vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante]) (Vaxzevria), le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Sulla base dei dati disponibili sul tinnito provenienti da studi clinici, dalla letteratura e da segnalazioni spontanee che includono nella maggior parte dei casi una stretta relazione temporale, il PRAC ritiene che una relazione causale tra il vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante]) e il tinnito costituisca almeno una ragionevole possibilità. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto di medicinali contenenti il vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante]) (Vaxzevria) debbano essere modificate di conseguenza.

Inoltre, sulla base dei dati disponibili su parestesia e ipoestesia da segnalazioni spontanee, inclusa nella maggior parte dei casi una stretta relazione temporale che si verifica principalmente nel contesto di reazioni di reattogenicità, il PRAC ritiene che una relazione causale tra il vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante]) e parestesia e ipoestesia costituisca almeno una ragionevole possibilità. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto di medicinali contenenti il vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante]) (Vaxzevria) devono essere modificate di conseguenza.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche sul vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante]) (Vaxzevria), il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente il vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante]) (Vaxzevria) sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.