

Ficha Técnica: Información para el profesional
Vaxzevria
(ChAdOx1-S [recombinante])
Solución inyectable

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vaxzevria solución inyectable,
Vacuna frente a COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinante])

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Son viales multidosis que contienen 8 dosis o 10 dosis de 0,5 ml por vial (ver sección 6.5).

Una dosis (0,5 ml) contiene:

Adenovirus de chimpancé que codifica para la glicoproteína de la espícula de SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S)*, no menos de $2,5 \times 10^8$ unidades infecciosas (U inf.)

*Producido en líneas celulares procedentes de células embrionarias de riñón humano (HEK) 293 modificadas genéticamente y por tecnología de ADN recombinante.

Este producto contiene organismos modificados genéticamente (OMG).

Excipiente con efecto conocido

Cada dosis (0,5 ml) contiene aproximadamente 2 mg de etanol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

La solución es incolora a ligeramente marrón, transparente a ligeramente opaca, con un pH de 6,6.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vaxzevria está indicada para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por SARS-CoV-2, en personas de 18 años de edad y mayores.

El uso de esta vacuna debe seguir las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Individuos de 18 años de edad y mayores

La vacunación primaria con Vaxzevria consiste en una pauta de dos dosis separadas, de 0,5 ml cada una. La segunda dosis debe administrarse entre 4 y 12 semanas (28 a 84 días) tras la primera dosis (ver sección 5.1).

Se puede dar una dosis de refuerzo (tercera dosis) de 0,5 ml a individuos que recibieron la pauta completa de vacunación primaria con Vaxzevria o una vacuna de ARNm frente a COVID-19 aprobada (ver las secciones 4.8 y 5.1). La tercera dosis se debe administrar al menos 3 meses después de haber completado la pauta de vacunación primaria

Población de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis. Ver también la sección 5.1.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Vaxzevria en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad). No se dispone de datos.

Forma de administración

Vaxzevria se administra únicamente mediante inyección intramuscular, preferiblemente en el músculo deltoides en la parte superior del brazo.

No inyecte la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

La vacuna no debe mezclarse en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o medicamento. Para

las precauciones que deben tomarse antes de administrar la vacuna, ver sección 4.4.

Para consultar las instrucciones de manipulación y eliminación, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Individuos que hayan experimentado un síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) tras la vacunación con Vaxzevria (ver sección 4.2).

Personas que han experimentado previamente episodios de síndrome de fuga capilar (ver también sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad y anafilaxia

Se han notificado eventos de anafilaxia. Siempre debe estar fácilmente disponible el tratamiento y la supervisión médica apropiada en caso de que se produzca un acontecimiento anafiláctico tras la administración de la vacuna. Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos después de la vacunación. No se debe administrar una dosis adicional de la vacuna a aquellos sujetos que han experimentado una reacción anafiláctica a una dosis previa de Vaxzevria.

Reacciones relacionadas con ansiedad

Las reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncopes), hiperventilación o reacciones relacionadas con el estrés, pueden producirse en asociación con el acto vacunal como respuesta psicógena a la inyección con la aguja. Es importante que se tomen precauciones para evitar lesiones por desmayo.

Enfermedad concomitante

La vacunación debe posponerse en individuos que sufran una enfermedad febril aguda grave o infección aguda. No obstante, la presencia de una infección leve y/o fiebre de baja intensidad no debe retrasar la vacunación.

Alteraciones de la coagulación

- ***Síndrome de trombosis con trombocitopenia:*** Se ha observado con una frecuencia muy rara, un síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT), en algunos casos acompañado de hemorragia, tras la vacunación con Vaxzevria. Esto incluye casos graves que se presentan como trombosis venosa, incluyendo localizaciones inusuales como la trombosis de senos venosos cerebrales, trombosis de venas esplácnicas, así como trombosis arterial, concomitantes con trombocitopenia. Algunos casos tuvieron un desenlace fatal. La mayoría de estos casos ocurrieron dentro de las primeras tres semanas después de la vacunación. Las tasas de notificación tras la segunda dosis son menores comparadas con las observadas tras la primera dosis. Ver también la sección 4.3. El STT requiere un manejo clínico especializado. Los profesionales sanitarios deben consultar las directrices correspondientes y/o consultar a especialistas (ej, hematólogos, especialistas en coagulación) para diagnosticar y tratar esta afección.
- ***Trombosis de venas y senos cerebrovasculares:*** Se ha observado con una frecuencia muy rara casos de trombosis de venas y senos cerebrovasculares sin trombocitopenia tras la vacunación con Vaxzevria. Algunos casos tuvieron un desenlace fatal. La mayoría de estos casos ocurrieron dentro de las cuatro primeras semanas después de la vacunación. Esta información se debe tener en cuenta en individuos con un riesgo elevado de trombosis de venas y senos cerebrovasculares. Estos acontecimientos pueden requerir aproximaciones al tratamiento diferentes a las del STT y los profesionales sanitarios deben consultar las directrices correspondientes.
- ***Trombocitopenia:*** Se han notificado casos de trombocitopenia, incluida la trombocitopenia inmune (TPI), después de recibir Vaxzevria, por lo general en las primeras cuatro semanas después de la vacunación. En muy raras ocasiones, estos casos se presentaron con niveles muy bajos de plaquetas (<20 000 por μ l) y/o se asociaron a hemorragias. Algunos de estos casos se produjeron en personas con antecedentes de trombocitopenia inmune. Se han notificado casos con desenlace mortal. Si una persona tiene antecedentes de trastorno trombocitopénico, como trombocitopenia inmune, se debe considerar el riesgo de desarrollar bajos niveles de plaquetas antes de administrar la vacuna, y se recomienda realizar un seguimiento de las plaquetas después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben estar alerta a los signos y síntomas de tromboembolismo y/o trombocitopenia. Los vacunados deben ser instruidos para que busquen atención médica inmediata si desarrollan síntomas como dificultad para respirar, dolor en el pecho, hinchazón de piernas, dolor en las piernas, dolor abdominal persistente después de la vacunación. Además, cualquier persona que después de la vacunación, presente síntomas neurológicos, como dolores de cabeza intensos o persistentes, visión borrosa, confusión o convulsiones o que experimente hemorragia espontánea, múltiples pequeños hematomas en la piel (petequias) en un lugar diferente al de la vacunación después de unos días, debe buscar atención médica inmediata.

Las personas diagnosticadas de trombocitopenia dentro de las tres semanas posteriores a la vacunación con Vaxzevria deberán ser estudiadas activamente para detectar signos de trombosis. Igualmente, las personas que presenten trombosis dentro de las tres semanas posteriores a la vacunación deberán ser evaluadas para detectar trombocitopenia.

Riesgo de hemorragia con la administración intramuscular

Como sucede con otras inyecciones intramusculares, la vacuna debe administrarse con precaución en individuos que reciben tratamiento anticoagulante o aquellos que presenten trombocitopenia o alguna alteración de la coagulación (como la hemofilia), ya que podrían producirse hemorragias o hematomas tras la administración intramuscular en estas personas.

Síndrome de fuga capilar

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar (SFC) con una frecuencia muy rara en los primeros días después de la vacunación con Vaxzevria. En algunos casos se observaron antecedentes de SFC. Se han notificado casos mortales. Los SFC son un trastorno raro caracterizado por episodios agudos de edema que afectan principalmente a las extremidades, hipotensión, hemoconcentración e hipoalbuminemia. Los pacientes que presenten un episodio agudo de SFC tras la vacunación requieren un reconocimiento y tratamiento rápidos. Suele estar justificado un tratamiento de apoyo intensivo. No se debe vacunar con esta vacuna a personas con antecedentes conocidos de SFC. Ver también la sección 4.3.

Acontecimientos neurológicos

Se han notificado casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB) y de mielitis transversa (MT) con una frecuencia muy rara tras la vacunación con Vaxzevria. Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de SGB y de MT para asegurar un correcto diagnóstico, para así iniciar los adecuados cuidados de soporte y tratamiento, y para descartar otras causas.

Riesgo de reacciones adversas con una frecuencia muy rara después de una dosis de refuerzo Aún no se ha caracterizado el riesgo de reacciones adversas con una frecuencia muy rara (tales como trastornos de la coagulación incluido el síndrome de trombosis con trombocitopenia, SFC, SGB y MT) después de una dosis de refuerzo de Vaxzevria.

Personas inmunocomprometidas

No se ha evaluado la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna en personas inmunocomprometidas, incluidos aquellos que reciben tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Vaxzevria puede ser menor en personas inmunosuprimidas.

Duración de la protección

Se desconoce la duración de la protección que ofrece la vacuna ya que se está determinando todavía en estudios clínicos en marcha.

Limitaciones a la efectividad de la vacuna

La protección comienza aproximadamente a las 3 semanas tras la primera dosis de Vaxzevria. Los individuos pueden no estar completamente protegidos hasta 15 días después de la administración de la segunda dosis. Como con cualquier vacuna, la vacunación con Vaxzevria podría no proteger a todas las personas que la reciban (ver sección 5.1).

Excipientes

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 0,5 ml, esto es, esencialmente “libre de sodio”.

Etanol

Este medicamento contiene 2 mg de alcohol (etanol) por dosis de 0,5 ml. La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

No se ha estudiado la administración concomitante de Vaxzevria con otras vacunas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay experiencia limitada con el uso de Vaxzevria en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo post-natal (ver sección 5.3).

La administración de Vaxzevria durante el embarazo debe ser considerada solamente cuando los beneficios potenciales superen los riesgos potenciales para la madre y el feto.

Lactancia

Se desconoce si Vaxzevria se excreta en la leche materna.

En estudios en animales, se observó transferencia de anticuerpos anti-glicoproteína S de SARS-CoV-2 durante la lactancia de ratones hembra a las crías (ver sección 5.3).

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Vaxzevria sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, algunas de las reacciones adversas mencionadas en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Pauta de vacunación primaria

La seguridad general de Vaxzevria se basa en un análisis de los datos combinados de cuatro estudios clínicos de fase I/II, II/III y III realizados en Reino Unido, Brasil y Sudáfrica, y de datos de un estudio clínico de fase III adicional realizado en Estados Unidos, Perú y Chile. En el momento del análisis, un total de 56.124 participantes ≥ 18 años de edad habían sido aleatorizados y de ellos, 33.869 recibieron al menos una dosis de Vaxzevria y 31.217 recibieron dos dosis.

Las reacciones adversas notificadas de manera más frecuente son: sensibilidad en el lugar de la inyección (68%), dolor en el lugar de la inyección (58%), cefalea (53%), fatiga (53%), mialgia (44%), malestar (44%), pirexia (incluye sensación de fiebre [33%] y fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ [8%]), escalofríos (32%), artralgia (27%), y náuseas (22%). La mayoría de estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada y generalmente se resolvieron a los pocos días de la vacunación.

Se han notificado, tras la comercialización, con una frecuencia muy rara, casos de síndrome de

trombosis con trombocitopenia dentro de las tres primeras semanas después de la vacunación (ver sección 4.4).

Tras la vacunación con Vaxzevria, las personas que la reciben pueden experimentar múltiples reacciones adversas al mismo tiempo (por ejemplo, mialgia/artralgia, cefalea, escalofríos, pirexia y malestar).

En comparación con la primera dosis, las reacciones adversas notificadas después de la segunda dosis fueron más leves y menos frecuentes.

La reactogenicidad fue generalmente más leve y se notificó con menos frecuencia en la población de adultos mayores (≥ 65 años).

El perfil de seguridad fue consistente entre los participantes con o sin evidencia previa de infección por SARS-CoV-2 al inicio del ensayo.

Dosis de refuerzo (tercera dosis)

El perfil de seguridad observado en las personas que recibieron una dosis de refuerzo (tercera dosis) fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Vaxzevria. No se han identificado nuevos problemas de seguridad en personas que recibieron una dosis de refuerzo de Vaxzevria, si se comparan con las reacciones adversas notificadas para la pauta de vacunación primaria con Vaxzevria,

Dosis de refuerzo (tercera dosis) después de la vacunación primaria con Vaxzevria

En el estudio D7220C00001, 367 participantes que habían recibido previamente una pauta de vacunación primaria de 2 dosis con Vaxzevria recibieron una única dosis de refuerzo (tercera dosis) de Vaxzevria. La mediana de tiempo entre la segunda dosis y la dosis de refuerzo fue de 8,6 meses (263 días).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en participantes vacunados previamente con Vaxzevria fueron sensibilidad en el lugar de la inyección (54%), fatiga (43%), dolor en el lugar de la inyección (38%), cefalea (34%), mialgia (23%) y malestar general (22%). La mayoría de estas reacciones adversas fueron leves a moderadas y generalmente se resolvieron a los pocos días de la vacunación.

Dosis de refuerzo (tercera dosis) después de la vacunación primaria con una vacuna de ARNm frente a COVID-19 aprobada

En el estudio D7220C00001, 322 participantes que habían recibido previamente una pauta de vacunación primaria de 2 dosis con una vacuna de ARNm frente a COVID 19 aprobada recibieron una dosis única de refuerzo (tercera dosis) de Vaxzevria. La mediana de tiempo entre la segunda dosis y la dosis de refuerzo fue de 3,9 meses (119 días).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en participantes previamente vacunados con ARNm fueron sensibilidad en el lugar de la inyección (71%), fatiga (58%), cefalea (52%), dolor en el lugar de la inyección (50%), mialgia (47%), malestar general (42%), escalofríos (31%) y náuseas (21%). La mayoría de estas reacciones adversas fueron de leves a moderadas y generalmente se resolvieron a los pocos días de la vacunación.

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad que se presenta a continuación está basado en un análisis de datos de cinco estudios clínicos que incluyeron participantes ≥ 18 años de edad (datos combinados de cuatro estudios clínicos realizados en Reino Unido, Brasil y Sudáfrica, y datos de un estudio clínico realizado en Estados Unidos, Perú y Chile) y de datos de la experiencia post-comercialización.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se clasifican por la Clasificación de Órganos del

Sistema MedDRA (SOC). Las frecuencias de aparición de las reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no se puede estimar con los datos disponibles). Dentro de cada SOC, los términos preferidos aparecen por orden de frecuencia decreciente y, a continuación, por gravedad decreciente.

Tabla 1 Reacciones adversas al medicamento

SOC MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Trombocitopenia ^a
	Poco frecuente	Linfadenopatía
	Frecuencia no conocida	Trombocitopenia inmune ^b
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Anafilaxia Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	Apetito disminuido
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea ^c
	Poco frecuente	Mareo Somnolencia Letargo
	Rara	Parálisis facial ^d
	Muy rara	Síndrome de Guillain-Barré
	Frecuencia no conocida	Mielitis transversa
Trastornos vasculares	Muy rara	Síndrome de trombosis con trombocitopenia ^c
	Frecuencia no conocida	Síndrome de fuga capilar Trombosis de venas y senos cerebrovasculares ^b
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Vómitos Diarrea
	Poco frecuente	Dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Hiperhidrosis Prurito Exantema Urticaria
	Frecuencia no conocida	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Mialgia Artralgia
	Frecuente	Dolor en extremidades
	Poco frecuente	Espasmos musculares
SOC MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Sensibilidad, dolor, calor, prurito, moratón en el lugar de la inyección ^f Fatiga Malestar Febrícula Escalofríos
	Frecuente	Hinchazón en el lugar de la inyección Eritema en el lugar de la inyección Fiebre ^g Enfermedad pseudo-gripal Astenia

^a En los estudios clínicos se notificó frecuentemente trombocitopenia transitoria leve (ver sección 4.4).

^b Se han notificado casos después de la comercialización (véase también la sección 4.4).

^c La cefalea incluye migrañas (poco frecuente).

^d Basado en datos del estudio clínico realizado en Estados Unidos, Perú y Chile. A lo largo del período de seguimiento de seguridad hasta 05 Marzo 2021, se notificó parálisis facial en cinco participantes en el grupo de Vaxzevria. El inicio fue entre 8 y 15 días después de la primera dosis y 4, 17 y 25 días después de la segunda dosis. Todos los casos se notificaron como no graves. En el grupo placebo no se notificó ningún caso de parálisis facial.

^e Se han notificado casos graves y muy raros de síndrome de trombosis con trombocitopenia después de la comercialización. Estos incluían trombosis venosas tales como trombosis de los senos venosos cerebrales, trombosis de las venas esplánicas, así como trombosis arterial (ver sección 4.4).

^f El moratón en el lugar de la inyección incluye hematoma en el lugar de la inyección (poco frecuente).

^g Fiebre medida $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Para Perú, reportar al correo electrónico patientsafety.peru@astrazeneca.com o vía telefónica al 6101515 (anexo 1 y luego anexo 3) o ingresar a <https://contactazmedical.astrazeneca.com/> y seleccionar en país Peru. Detalles de la política de privacidad para eventos adversos en el siguiente link: <https://bit.ly/35p2CRf>

4.9 Sobredosis

No hay un tratamiento específico para una sobredosis con Vaxzevria. En caso de sobredosis, se debe vigilar a la persona y proporcionarle un tratamiento sintomático según corresponda.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas, otras vacunas virales, código ATC: J07BX03.

Mecanismo de acción

Vaxzevria es una vacuna monovalente compuesta por un vector único de adenovirus de chimpancé, recombinante y no replicativo (ChAdOx1) que codifica para la glicoproteína S del SARS-CoV-2. El inmunógeno SARS-CoV-2 S de la vacuna se expresa en la conformación trimérica prefusión; la secuencia codificante no ha sido modificada para estabilizar la proteína-S expresada en la conformación prefusión. Tras su administración, la glicoproteína S del SARS-CoV-2 se expresa localmente estimulando anticuerpos neutralizantes y respuestas de inmunidad celular, lo que puede contribuir a la protección contra la COVID-19.

Eficacia clínica

Análisis de datos del Estudio D8110C00001

La eficacia clínica de Vaxzevria se ha evaluado basada en un análisis del Estudio D8110C00001: un estudio de fase III aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, realizado en Estados Unidos, Perú y Chile. El estudio excluyó a participantes con enfermedad cardiovascular, gastrointestinal, hepática, renal, endocrina/metabólica o neurológica grave y/o no controlada; así como a aquellos con inmunosupresión grave, mujeres embarazadas y participantes con antecedentes conocidos de infección por SARS-CoV-2. El seguimiento de todos los participantes está planificado hasta 12 meses, para la evaluación de la eficacia frente a la enfermedad COVID-19.

Los participantes ≥ 18 años de edad recibieron dos dosis (5×10^{10} partículas virales por dosis, correspondientes a no menos de $2,5 \times 10^8$ unidades infecciosas) de Vaxzevria (N=17.662) o placebo salino (N=8.550), administradas por inyección IM el día 1 y día 29 (-3 a +7 días). La mediana de intervalo entre dosis fue de 29 días y la mayoría de los participantes (95,7% y 95,3% para Vaxzevria y placebo, respectivamente) recibió la segunda dosis ≥ 26 a ≤ 36 días después de la primera dosis.

Los datos demográficos al inicio del estudio estaban bien equilibrados entre los grupos de Vaxzevria y placebo. De los participantes que recibieron Vaxzevria, el 79,1% tenía entre 18 y 64 años (con el 20,9% de 65 años o más) y el 43,8% de los sujetos eran mujeres. De los que fueron aleatorizados, el 79,3% eran blancos, el 7,9% eran negros, el 4,2% eran asiáticos, el 4,2% eran indios americanos o nativos de Alaska. Un total de 10.376 (58,8%) participantes tenían al menos una comorbilidad pre-existente, definida como: enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inmunosupresión a causa de un trasplante de órgano sólido, antecedentes de obesidad (IMC >30), trastornos graves del corazón, anemia de células falciformes, diabetes tipo 1 o 2, asma, demencia, enfermedades cerebrovasculares, fibrosis quística, hipertensión arterial, enfermedad hepática, fibrosis pulmonar, talasemia o antecedentes tabáquicos. En el momento del análisis, la mediana del tiempo de seguimiento tras la segunda dosis fue de 61 días.

La determinación final de casos de COVID-19 fue realizada por un comité de adjudicación. La eficacia global de la vacuna y la eficacia por grupos de edad se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2 – Eficacia de Vaxzevria frente a la enfermedad sintomática COVID-19 en el Estudio D8110C00001

	Vaxzevria			Placebo			Eficacia de la vacuna % (95% IC) ^b
	N	Número de casos COVID-19 ^a , n (%)	Tasa de incidencia de COVID-19 por 1.000 personas-año	N	Número de casos COVID-19 ^a , n (%)	Tasa de incidencia de COVID-19 por 1.000 personas-año	
Global (edad ≥18 años)	17.662	73 (0,4)	35,69	8.550	130 (1,5)	137,23	74,0 (65,3, 80,5)
Edad 18 a 64 años	13.966	68 (0,5)	40,47	6.738	116 (1,7)	148,99	72,8 (63,4, 79,9)
Edad ≥65 años	3.696	5 (0,1)	13,69	1.812	14 (0,8)	82,98	83,5 (54,2, 94,1)

N = Número de sujetos incluido en cada grupo; n = Número de sujetos con un evento confirmado; CI = Intervalo de Confianza.

^a COVID-19 sintomático que requirió un resultado positivo de Reacción en Cadena de la Polimerasa- Transcriptasa Reversa (RT-PCR) y al menos 1 signo o síntoma respiratorio, o al menos otros 2 signos o síntomas sistémicos, como se definió en el protocolo.

^b Los intervalos de confianza no fueron ajustados por multiplicidad.

La enfermedad COVID-19 sintomática grave o crítica fue evaluada como un criterio de valoración secundario clave. Entre todos los sujetos del grupo de análisis por protocolo, no se notificaron casos de COVID-19 sintomático graves o críticos en el grupo de la vacuna, comparado con 8 casos notificados en el grupo placebo. Hubo 9 casos hospitalizados, los 8 casos que fueron adjudicados como COVID-19 sintomático grave o crítico, y un caso adicional en el grupo de la vacuna. La mayoría de los casos de COVID-19 sintomático grave o crítico cumplieron solamente el criterio de saturación de oxígeno (SpO₂) para enfermedad grave (≤ 93% en aire ambiental).

En individuos con o sin evidencia previa de infección por SARS-CoV-2, la eficacia vacunal de Vaxzevria (≥15 días tras la segunda dosis) fue del 73,7% (95% IC: 63,1; 80,1); 76 (0,4%) vs 135 (1,5%) casos de COVID-19 en los grupos que recibieron Vaxzevria (N=18.563) y placebo (N=9.031), respectivamente.

Los participantes con una o más comorbilidades que recibieron Vaxzevria (≥15 días tras la segunda dosis) tuvieron una eficacia del 75,2% (95% IC: 64,2; 82,9) y los participantes sin comorbilidades tuvieron una eficacia vacunal del 71,8% (95% IC: 55,5, 82,1).

Análisis de los datos combinados de COV002 y COV003

La eficacia clínica de Vaxzevria ha sido evaluada basándose en un análisis de los datos conjuntos de dos estudios aleatorizados, ciegos, controlados, actualmente en marcha: un estudio de fase II/III, COV002, en adultos ≥ 18 años (incluyendo personas de edad avanzada) en UK y un estudio fase III, COV003, en adultos ≥ 18 años de edad (incluyendo personas de edad avanzada) en Brasil. Los estudios excluyeron a participantes con enfermedades cardiovasculares, gastrointestinales, hepáticas, renales, endocrinas/metabólicas y neurológicas graves y/o no controladas, así como a aquellos con inmunosupresión grave, mujeres embarazadas y participantes con antecedentes de infección por SARS-CoV-2. Las vacunas frente a la gripe pudieron administrarse 7 días antes o después de cualquiera de las dosis de Vaxzevria. Está previsto realizar un seguimiento de todos los participantes durante 12 meses, para evaluaciones de la seguridad y eficacia frente a la enfermedad de la COVID-19.

En el análisis combinado de eficacia, los participantes de ≥ 18 años de edad recibieron dos dosis (5×10^{10} partículas virales por dosis, correspondiente a no menos que $2,5 \times 10^8$ unidades infecciosas) de Vaxzevria (N=6.106) o control (vacuna meningocócica o salino) (N=6.090), administradas vía inyección IM.

Debido a las limitaciones logísticas, el intervalo entre la dosis 1 y la dosis 2 abarcó desde 3 a 23 semanas (21 a 159 días), con un 86,1% de los participantes recibiendo sus dos dosis en el intervalo de 4 a 12 semanas (28 a 84 días).

Los datos demográficos iniciales estaban bien equilibrados entre los grupos de tratamiento de Vaxzevria y de control. En el análisis combinado, entre los participantes que recibieron Vaxzevria con un intervalo de dosis entre 4 y 12 semanas, el 87,0% de los participantes tenían de 18 a 64 años de edad (13,0% 65 años o más y 2,8% 75 años o más); el 55,1% de los sujetos eran mujeres; el 76,2% eran de raza blanca, el 6,4% de raza negra y el 3,4% de raza asiática. Un total de 2.068 (39,3%) de los participantes presentaban al menos una comorbilidad preexistente (definida como un IMC ≥ 30 kg/m², trastornos cardiovasculares, enfermedad respiratoria o diabetes). En el momento del análisis, la mediana del tiempo de seguimiento después de la dosis 2 fue 78 días.

La determinación final de los casos de COVID-19 fue llevada a cabo por un comité de adjudicación que también determinó la gravedad de la enfermedad de acuerdo con la escala de progresión clínica de la OMS. Un total de 218 participantes presentaron COVID-19 SARS-CoV-2 virológicamente confirmada ocurriendo en los ≥ 15 días después de la segunda dosis con al menos un síntoma de COVID-19 (fiebre objetiva (definida como $\geq 37,8^\circ\text{C}$), tos, falta de aliento, anosmia o ageusia) y sin presentar evidencia de infección previa con SARS-CoV-2. Vaxzevria disminuyó significativamente la incidencia de COVID-19 en comparación con el control (ver Tabla 3).

Tabla 3 Eficacia de Vaxzevria frente a COVID-19 de COV002 y COV003^a

Población	Vaxzevria		Control		Eficacia de la vacuna % (IC 95%) ^b
	N	Número de casos COVID-19, n (%)	N	Número de casos COVID-19, n (%)	
Pauta autorizada					
4 – 12 semanas (28 a 84 días)	5.258	64 (1,2)	5.210	154 (3,0)	59,5 (45,8; 69,7)

N = Número de sujetos incluido en cada grupo; n = Número de sujetos que presentaron un evento confirmado; IC = Intervalo de Confianza;

^a La variable de eficacia se basó en casos confirmados de COVID-19 en sujetos de 18 años de edad o más que eran seronegativos al inicio, que habían recibido dos dosis y que estaban en el estudio ≥ 15 después de la segunda dosis.

^b IC no ajustado por multiplicidad.

En un análisis pre-definido, la eficacia de la vacuna fue del 62,6% (IC 95%: 50,9; 71,5) en los

participantes que recibieron dos dosis recomendadas con cualquier intervalo de dosis (con un rango de entre 3 a 23 semanas).

En cuanto a la hospitalización por COVID-19 (Grado ≥ 4 en la escala de gravedad de la OMS) hubo 0 (0,0%; N=5.258) casos de hospitalización por COVID-19 en los participantes que recibieron dos dosis de Vaxzevria (≥ 15 días después de la dosis 2) en comparación con 8 (0,2%; N=5.210) en el grupo control, incluyendo un caso grave (Grado ≥ 6 en la escala de gravedad de la OMS), registrado en grupo de control. Entre todos los participantes que recibieron al menos una dosis, a partir de 22 días después de la dosis 1, hubo 0 (0,0%, N=8.032) casos de hospitalización por COVID-19 en los participantes que recibieron Vaxzevria, en comparación con 14 (0,17%, N=8.026), incluyendo un fallecimiento, notificados en el grupo control.

Los participantes que presentaban una o más comorbilidades, tuvieron una eficacia vacunal del 58,3% (IC 95%: 33,6; 73,9); 25 (1,2%) frente a 60 (2,9%) casos de COVID-19 para el grupo Vaxzevria (N=2.068) y grupo control (N=2.040), respectivamente; lo que fue similar a la eficacia de la vacuna observada en la población global.

La evidencia muestra que la protección comienza aproximadamente 3 semanas después de la primera dosis de la vacuna. Se debe administrar una segunda dosis en un intervalo de 4 a 12 semanas después de la primera dosis (ver sección 4.4)

Inmunogenicidad tras dosis de refuerzo

Estudio D7220C00001, inmunogenicidad de una dosis de refuerzo (tercera dosis) después de la vacunación primaria con Vaxzevria o una vacuna de ARNm frente a COVID 19

D7220C00001 es un estudio de fase II/III parcialmente doble ciego, con control activo en el que 367 participantes ≥ 30 años vacunados previamente con Vaxzevria y 322 participantes ≥ 30 años vacunados previamente con una vacuna de ARNm recibieron una dosis única de refuerzo de Vaxzevria al menos 90 días después de recibir la segunda dosis de su pauta de vacunación primaria. Se evaluó la inmunogenicidad en 342 participantes vacunados previamente con Vaxzevria y 294 participantes vacunados previamente con una vacuna de ARNm, todos los cuales eran seronegativos al inicio del estudio.

La efectividad de Vaxzevria administrada como una dosis única de refuerzo en participantes previamente vacunados con Vaxzevria se demostró al evaluar la no inferioridad de la respuesta inmune de los títulos de anticuerpos pseudoneutralizantes frente a la cepa original en comparación con la inducida por una pauta de vacunación primaria de 2 dosis en un subconjunto de participantes emparejados del estudio D8110C00001.

La no inferioridad de la relación GMT (por sus siglas en inglés) se demostró al comparar los títulos de anticuerpos pseudoneutralizantes 28 días después de la dosis de refuerzo con los títulos 28 días después de la pauta de vacunación primaria (ver Tabla 4).

Tabla 4. Títulos de anticuerpos neutralizantes frente a la cepa original después de la dosis de refuerzo con Vaxzevria en participantes previamente vacunados con Vaxzevria

	28 días tras la pauta de vacunación primaria con Vaxzevria ^a	28 días tras la dosis de refuerzo	Relación GMT ^b	Se alcanzó el objetivo de no-inferioridad (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 = Número de sujetos en análisis; GMT = Media geométrica de los títulos de anticuerpos neutralizantes; IC = Intervalo de confianza; Relación GMT = Relación de las medias geométricas de títulos

^a. Basado en análisis de una cohorte emparejada de participantes en el estudio D8110C00001

^b. GMT 28 días después de la dosis de refuerzo a GMT 28 días después de la segunda dosis de la pauta de vacunación primaria

^c. Los resultados notificados se han ajustado utilizando un modelo ANCOVA que incluye términos de efecto fijos para la

ventana de visita, el tiempo desde la vacunación anterior (para el refuerzo), las comorbilidades iniciales, el sexo, la edad y un efecto de sujeto aleatorio.

^d. Se demostraba la no inferioridad si el límite inferior del IC 95% bilateral de la relación GMT del grupo de comparación y el grupo de referencia era $>0,67$

También se demostró que Vaxzevria es eficaz en provocar respuestas de anticuerpos en participantes que habían recibido previamente la vacunación primaria con una vacuna de ARNm. En estos participantes, una dosis única de refuerzo con Vaxzevria dio lugar a respuestas humorales incrementadas, con un aumento de la media geométrica (GMFR, por sus siglas en inglés) de 3,77 veces (IC 95%: 3,26, 4,37) en los títulos de anticuerpos neutralizantes frente a la cepa original desde antes del refuerzo hasta los 28 días después de la dosis de refuerzo

Población de edad avanzada

El estudio D8110C00001 evaluó la eficacia de Vaxzevria en 5.508 individuos ≥ 65 años de edad; 3.696 que recibieron Vaxzevria y 1.812 que recibieron placebo. La eficacia de Vaxzevria fue consistente entre sujetos adultos de edad avanzada (≥ 65 años) y sujetos adultos jóvenes (18-64 años).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Vaxzevria en uno o más subgrupos de sujetos de la población pediátrica para la prevención de la COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En un estudio de dosis repetidas en ratones, la administración IM de Vaxzevria fue bien tolerada. Se observó inflamación no adversa de células mixtas y/o mononucleares en los tejidos subcutáneos y músculo esquelético de los lugares de inyección y el nervio ciático adyacente, consistente con los hallazgos anticipados tras la inyección IM de las vacunas. No hubo hallazgos en los lugares de administración o nervios ciáticos al final del período de recuperación, indicando una recuperación completa de la inflamación relacionada con Vaxzevria.

Genotoxicidad/Carcinogenicidad

No se realizaron estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad. No se espera que los componentes de la vacuna tengan potencial genotóxico.

Toxicidad para la reproducción

En un estudio de toxicidad para la reproducción y el desarrollo, Vaxzevria no indujo toxicidad materna o en el desarrollo tras la exposición materna durante los períodos de pre-emparejamiento, gestación o

lactancia. En este estudio hubo transferencia, a los fetos y crías, de anticuerpos maternos anti-glicoproteína S del SARS-CoV-2 detectables inducidos por la vacuna, indicando transferencia placentaria y durante la lactancia, respectivamente. No hay datos disponibles de Vaxzevria sobre la excreción de la vacuna en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-Histidina
Hidrocloruro de L-histidina monohidrato
Cloruro de magnesio hexahidrato
Polisorbato 80
Etanol
Sacarosa
Cloruro de sodio
Edetato disódico
Agua para Inyección

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos ni diluirse.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

6 meses si se conserva en nevera (2°C – 8°C).

La siguiente información está encaminada a guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal imprevista de temperatura. No es una condición de conservación o envío recomendada.

El período de validez de viales sin abrir incluye las siguientes desviaciones imprevistas de la conservación en nevera (2°C – 8°C) por un período único de:

- 12 horas hasta 30°C
- 72 horas hasta -3°C

Los viales sin abrir deben siempre retornarse a su conservación en nevera (2°C – 8°C), tras una desviación de temperatura.

El que ocurra una desviación de temperatura en viales sin abrir, no impacta sobre cómo deben guardarse los viales tras su primera apertura (primera punción de aguja).

Vial abierto

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante 6 horas si se conserva a temperaturas de hasta 30°C y durante 48 horas si se conserva en nevera (2°C – 8°C). Después de estetiempo, el vial se debe desechar. No lo devuelva a la nevera después de haberlo conservado fuera de lamisma.

De forma alternativa, un vial abierto puede conservarse en nevera (2°C – 8°C) por un máximo de 48 horas si es devuelto inmediatamente a la nevera tras cada punción.

Desde un punto de vista microbiológico, tras la primera apertura la vacuna se debe utilizar inmediatamente. Si la vacuna no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C – 8°C).

No congelar.

Conservar los viales en el cartonaje exterior para protegerlos de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura de la vacuna, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial multidosis

Vial de 10 dosis

5 ml de solución en un vial de 10 dosis (vidrio transparente tipo I) con tapón (elastómero con revestimiento de aluminio). Cada vial contiene 10 dosis de 0,5 ml. Tamaños de envase de 10 viales multidosis.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de manipulación y administración

Esta vacuna debe ser manipulada por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para asegurar la esterilidad de cada dosis.

No utilice esta vacuna después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de EXP.

El vial multidosis sin abrir se debe conservar en nevera (2°C – 8°C). No congelar.

Conservar los viales en el cartonaje exterior para protegerlos de la luz.

La vacuna debe ser inspeccionada visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración. Vaxzevria es una solución incolora a ligeramente marrón, transparente a ligeramente opaca. Deseche el vial si la solución está descolorida o se observan partículas visibles. No agitar. No diluir la solución.

La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o medicamento.

La pauta de vacunación con Vaxzevria consiste en dos dosis separadas de 0,5 ml cada una. La segunda dosis debe administrarse entre 4 y 12 semanas tras la primera dosis. Los individuos que hayan recibido la primera dosis de Vaxzevria, deben recibir la segunda dosis de la misma vacuna para completar la pauta de vacunación.

Cada dosis de la vacuna de 0,5 ml se extrae en una jeringa para inyección para ser administrada por vía intramuscular, preferiblemente en el músculo deltoides en la parte superior del brazo. Utilizar una aguja nueva para la administración, cuando sea posible.

Es normal que quede líquido en el vial después de extraer la última dosis. En cada vial se incluye un sobrellenado adicional para asegurar que se puedan administrar 8 dosis (vial de 4 ml) o 10 dosis (vial de 5 ml) de 0,5 ml. No mezcle el volumen sobrante de vacuna procedente de varios viales. Desechar cualquier vacuna no utilizada.

Desde el momento de la apertura del vial (primera punción de aguja), utilícelo en un plazo de 6 horas, si se conserva a una temperatura de hasta 30°C. Después de este tiempo, el vial debe ser desechado. No lo devuelva a la nevera. De forma alternativa, un vial abierto puede ser conservado en una nevera (2°C – 8°C) durante un máximo de 48 horas si es inmediatamente devuelto a la nevera después de cada punción.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con las guías locales sobre residuos farmacéuticos. Los potenciales derramamientos deben ser desinfectados usando agentes con actividad viricida contra adenovirus.

7. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

25 de mayo 2022