

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

JCOVDEN sospensione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (Ad26.COVS-S [ricombinante])

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino multidose che contiene 5 dosi da 0,5 mL.

Una dose (0,5 mL) contiene:

Adenovirus di tipo 26 che codifica per la glicoproteina spike di SARS-CoV-2* (Ad26.COVS-S), non meno di 8,92 log₁₀ unità infettanti (U. Inf.).

* Prodotto nella linea cellulare PER.C6 TetR e mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Il vaccino contiene organismi geneticamente modificati (OGM).

Eccipienti con effetti noti

Ciascuna 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).

Sospensione da incolore a leggermente gialla, da limpida a molto opalescente (pH 6-6,4).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

JCOVDEN è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione della malattia da nuovo coronavirus (COVID-19), 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

Vaccinazione primaria

JCOVDEN è somministrato come singola dose da 0,5 mL esclusivamente mediante iniezione per via intramuscolare.

Dose di richiamo

Una dose di richiamo (seconda dose) di 0,5 mL di JCOVDEN può essere somministrata per via intramuscolare almeno 2 mesi dopo la vaccinazione primaria con JCOVDEN, in soggetti di età pari o superiore a 18 anni (vedere anche paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Una dose di richiamo di 0,5 mL di JCOVDEN può essere somministrata come dose di richiamo eterologa dopo il completamento della vaccinazione primaria con uno dei vaccini anti-COVID-19 a mRNA approvati. L'intervallo tra l'ultima dose della vaccinazione primaria con un vaccino a mRNA e la dose di richiamo eterologa con JCOVDEN è quello autorizzato per la dose di richiamo del vaccino a mRNA (vedere anche paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Popolazione pediatrica

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

Popolazione anziana

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose negli anziani di età ≥ 65 anni. Vedere anche paragrafi 4.8 e 5.1.

Modo di somministrazione

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

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

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

Per le precauzioni da prendere prima della somministrazione del vaccino, vedere paragrafo 4.4.

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

4.3 Controindicazioni

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

Una storia di confermata trombosi con sindrome trombotica (TST) in seguito a vaccinazione con un qualsiasi vaccino anti-COVID-19 (vedere anche paragrafo 4.4).

Soggetti che in precedenza hanno manifestato episodi di sindrome da perdita capillare (CLS) (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 cure e supervisione mediche adeguate in caso di reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino. Si raccomanda un'attenta osservazione per almeno 15 minuti dopo la vaccinazione.

Reazioni correlate all'ansia

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

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere posticipata nei soggetti affetti da una malattia febbrile severa acuta o un'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:** una combinazione di trombosi e trombocitopenia, in alcuni casi accompagnata da emorragia, è stata osservata molto raramente in seguito alla vaccinazione con JCOVDEN. Ciò include casi severi di trombosi venosa in sedi insolite, come trombosi del seno venoso cerebrale (CVST), trombosi venosa splancica, nonché trombosi arteriosa, associate a trombocitopenia. È stato riportato esito fatale. Questi casi si sono verificati nelle prime tre settimane successive alla vaccinazione e principalmente in soggetti di età inferiore a 60 anni.
La trombosi in associazione a trombocitopenia richiede una gestione clinica specializzata. Gli operatori sanitari devono consultare le linee guida applicabili e/o rivolgersi a uno specialista (ad es. ematologi, specialisti della coagulazione) per la diagnosi e il trattamento della condizione. Soggetti che hanno avuto esperienza di trombosi con sindrome trombocitopenica a seguito di vaccinazione con un qualsiasi vaccino anti-COVID-19 non devono ricevere JCOVDEN (vedere anche paragrafo 4.3).
- **Tromboembolia venosa:** la tromboembolia venosa (TEV) è stata osservata raramente a seguito della vaccinazione con JCOVDEN (vedere paragrafo 4.8). Ciò deve essere preso in considerazione nei soggetti che presentano un maggiore rischio di TEV.
- **Trombocitopenia immune:** casi di trombocitopenia immune con livelli di piastrine molto bassi (<20 000 per μL) sono stati segnalati molto raramente a seguito della vaccinazione con JCOVDEN, generalmente entro le prime quattro settimane dopo la somministrazione di JCOVDEN. Questi hanno incluso casi di emorragia e casi con esito fatale. Alcuni di questi casi si sono verificati in soggetti con una storia di trombocitopenia immune (PTI). Nei soggetti con una storia di PTI, i rischi di sviluppare livelli bassi di piastrine devono essere presi in considerazione prima della vaccinazione ed è raccomandato il monitoraggio 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 rivolgersi immediatamente al medico se sviluppano sintomi quali respiro affannoso, dolore toracico, dolore alla gamba, tumefazione a una gamba o dolore addominale persistente dopo la vaccinazione. Inoltre, chiunque manifesti sintomi neurologici dopo la vaccinazione, tra cui cefalea severa o persistente, crisi epilettiche, alterazioni dello stato mentale o visione offuscata, oppure manifesti dopo alcuni giorni sanguinamento spontaneo, ecchimosi (petecchia) in una sede diversa da quella della vaccinazione, deve rivolgersi immediatamente al medico.

I soggetti a cui la trombocitopenia è diagnosticata entro 3 settimane dalla vaccinazione con JCOVDEN devono essere monitorati attivamente per individuare segni di trombosi. Analogamente, i soggetti che manifestano trombosi entro 3 settimane dalla vaccinazione devono essere valutati per trombocitopenia.

Rischio di sanguinamento con la 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 JCOVDEN sono stati segnalati casi molto rari di sindrome da perdita capillare (CLS), in alcuni casi con esito fatale. Era presente una storia clinica di CLS. 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 storia nota di CLS non devono essere vaccinati con questo vaccino. Vedere anche il paragrafo 4.3.

Sindrome di Guillain-Barré e mielite trasversa

In seguito alla vaccinazione con JCOVDEN sono state segnalate molto raramente la sindrome di Guillain-Barré (GBS) e la mielite trasversa (TM). Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e sintomi della GBS e TM 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 la dose di richiamo

Il rischio di eventi molto rari (come disturbi della coagulazione tra cui la trombosi con sindrome trombocitopenica, CLS e GBS) dopo la dose di richiamo con JCOVDEN non è stato definito.

Individui 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 JCOVDEN 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 comincia circa 14 giorni dopo la vaccinazione. Come con tutti i vaccini, la vaccinazione con JCOVDEN potrebbe non proteggere tutti i soggetti vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

Eccipienti

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio in ciascuna dose da 0.5 mL, cioè essenzialmente “senza sodio”.

Etanolo

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione. La somministrazione concomitante di JCOVDEN con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'esperienza relativa all'uso di JCOVDEN in donne in gravidanza è limitata. Gli studi sugli animali con JCOVDEN non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di JCOVDEN in 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 JCOVDEN sia escreto nel latte materno.

Fertilità

Gli studi condotti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Vaccinazione primaria (analisi primaria)

La sicurezza di JCOVDEN è stata valutata in uno studio di fase III attualmente in corso (COV3001). Un totale di 21 895 adulti di età pari o superiore a 18 anni ha ricevuto la vaccinazione primaria con singola dose di JCOVDEN. L'età mediana dei soggetti era di 52 anni (intervallo: 18-100 anni). L'analisi di sicurezza è stata effettuata una volta raggiunta una durata mediana del periodo di osservazione post-vaccinazione pari a 2 mesi. Il periodo di osservazione di sicurezza di oltre 2 mesi è disponibile per 11 948 adulti che hanno ricevuto JCOVDEN.

Nello Studio COV3001 la reazione avversa locale più comunemente segnalata è stata il dolore in sede di iniezione (48,6%). Le reazioni avverse sistemiche più comuni sono state cefalea (38,9%), stanchezza (38,2%), mialgia (33,2%) e nausea (14,2%). Piressia (definita come temperatura corporea $\geq 38,0$ °C) è stata osservata nel 9% dei partecipanti. La maggior parte delle reazioni avverse si è verificata entro 1-2 giorni dalla vaccinazione ed è stata di severità da lieve a moderata e di breve durata (1-2 giorni).

La reattogenicità è stata generalmente più lieve e segnalata meno frequentemente negli anziani (763 adulti di età ≥ 65 anni).

In generale, il profilo di sicurezza è stato coerente tra i partecipanti con o senza precedente evidenza di infezione da SARS-CoV-2 al basale; un totale di 2 151 adulti sieropositivi al basale hanno ricevuto JCOVDEN (9,8%).

Dose di richiamo (seconda dose) a seguito di vaccinazione primaria con JCOVDEN

La sicurezza di una dose di richiamo (seconda dose) di JCOVDEN somministrata approssimativamente 2 mesi dopo la vaccinazione primaria è stata valutata in uno studio di Fase 3 (COV3009) randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. Nell'analisi per intenzione al trattamento, dei 15708 adulti di età pari o superiore a 18 anni che avevano ricevuto la dose 1 di JCOVDEN, un totale di 8646 soggetti hanno ricevuto la seconda dose di JCOVDEN durante la fase in doppio cieco. Nel sottogruppo di reattogenicità, dei 3016 soggetti che avevano ricevuto la dose 1 di JCOVDEN, 1559 hanno ricevuto la seconda dose di JCOVDEN. L'età mediana dei soggetti era 53,0 anni (intervallo: 18 – 99 anni). Alla data limite (25 giugno 2021), la durata mediana del periodo di osservazione dopo la dose di richiamo con JCOVDEN è stata di 38 giorni. Il profilo delle reazioni avverse indotte dalla dose di richiamo è risultato simile a quello dopo la dose 1. Non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza.

Dose di richiamo a seguito di una vaccinazione primaria con un vaccino anti-COVID-19 a mRNA approvato

La sicurezza della dose di richiamo con JCOVDEN somministrata almeno 12 settimane dopo la vaccinazione primaria con un regime vaccinale anti-COVID-19 a mRNA approvato è stata valutata dopo 2 dosi di Spikevax (49 soggetti) o Comirnaty (51 soggetti), o 1 dose di JCOVDEN (50 soggetti). L'età mediana dei soggetti era 55,0 anni (intervallo: 20–77 anni). Alla data limite (24 Settembre 2021), il 98,7% dei soggetti avevano completato la visita al giorno 29 dopo la vaccinazione con la dose di richiamo (nessuno ha raggiunto il giorno 91). Il profilo delle reazioni avverse indotte dalla dose di richiamo eterologa con JCOVDEN è risultato simile a quello dopo la vaccinazione primaria o la dose di richiamo omologa.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al medicinale osservate durante lo studio COV3001 o derivanti dai dati post-commercializzazione sono organizzate in base alla classificazione per sistemi e organi (*system organ class*, SOC) secondo MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite come segue:

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 ($< 1/10\ 000$);

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Reazioni avverse segnalate dopo la vaccinazione con JCOVDEN

Classificazione e per sistemi e organi	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 ($< 1/10\ 000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico				Linfoadenopatia		Trombocitopenia immune
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità ^a ; orticaria		Anafilassi ^b
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		Tremore; capogiro; parestesia	Ipoestesia	Sindrome di Guillain-Barré	Mielite trasversa
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Tinnito		
Patologie vascolari				Tromboembolia venosa	Trombosi in associazione a trombocitopenia ^c	Sindrome da perdita capillare; vasculite cutanea dei piccoli vasi
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse	Starnuto; dolore orofaringeo			

Patologie gastrointestinali	Nausea		Diarrea	Vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea; iperidrosi			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Artralgia	Debolezza muscolare; dolore a un arto; dolore dorsale			
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza; dolore in sede di iniezione	Piressia; eritema in sede di iniezione; tumefazione in sede di iniezione; brividi	Astenia; malessere			

^a Ipsensibilità si riferisce alle reazioni allergiche della cute e del tessuto sottocutaneo.

^b Casi ricevuti dallo studio in aperto in corso in Sudafrica.

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, includendo il numero di lotto, se disponibile.

4.9 Sovradosaggio

Non è stato riportato alcun caso di sovradosaggio. Negli studi di fase I/II, in cui è stata somministrata una dose più elevata (fino a 2 volte), JCOVDEN è rimasto ben tollerato. Tuttavia, i soggetti vaccinati hanno segnalato un aumento della reattogenicità (dolore aumentato nel sito di vaccinazione, stanchezza, cefalea, mialgia, nausea e piressia).

In caso di sovradosaggio, si raccomandano il monitoraggio delle funzioni vitali e l'eventuale trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

JCOVDEN è un vaccino monovalente composto da un vettore ricombinante basato su adenovirus umano di tipo 26 incompetente per la replicazione, che codifica per la sequenza completa della glicoproteina spike (S) di SARS-CoV-2 in una conformazione stabilizzata. Dopo la somministrazione, la glicoproteina S di SARS-CoV-2 viene espressa in maniera transitoria, stimolando sia anticorpi anti-S neutralizzanti che altri anticorpi specifici anti-S funzionali, così come risposte immunitarie cellulari dirette contro l'antigene S, che possono contribuire a proteggere contro COVID-19.

Efficacia clinica

Efficacia di una vaccinazione primaria con singola dose

Analisi primaria

Un'analisi primaria (data limite 22 gennaio 2021) è stata realizzata su uno studio multicentrico di Fase III (COV3001), randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto negli Stati Uniti, in Sudafrica e nei paesi dell'America latina per valutare l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità di una prima somministrazione di dose singola di JCOVDEN per la prevenzione di COVID-19 in adulti di età pari o superiore a 18 anni. Lo studio ha escluso soggetti con funzione del sistema immunitario anomala derivante da una condizione clinica, soggetti che erano in trattamento con terapie immunosoppressive entro i 6 mesi e le donne in gravidanza. I partecipanti con infezione da HIV stabile in trattamento non sono stati esclusi. I vaccini autorizzati, esclusi i vaccini vivi, potevano essere somministrati più di 14 giorni prima o più di 14 giorni dopo la vaccinazione nello studio. I vaccini vivi attenuati autorizzati potevano essere somministrati più di 28 giorni prima o più di 28 giorni dopo la vaccinazione nello studio.

Un totale di 44 325 soggetti è stato randomizzato in parallelo in rapporto 1:1 a ricevere un'iniezione intramuscolare di JCOVDEN o placebo. Un totale di 21 895 adulti ha ricevuto JCOVDEN, mentre 21 888 adulti hanno ricevuto il placebo. I partecipanti sono stati seguiti per un periodo di osservazione mediano di circa 2 mesi dopo la vaccinazione.

La popolazione per l'analisi di efficacia primaria, composta da 39 321 soggetti, ha incluso 38 059 soggetti sieronegativi a SARS-CoV-2 al basale e 1 262 soggetti con stato sierologico sconosciuto.

I dati demografici e le caratteristiche al basale erano simili tra i soggetti in trattamento con JCOVDEN e coloro che hanno ricevuto il placebo. Nella popolazione inclusa nell'analisi di efficacia primaria, tra i partecipanti che hanno ricevuto JCOVDEN, l'età mediana era di 52,0 anni (intervallo: 18-100 anni); il 79,7% (N=15 646) dei soggetti aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni [il 20,3% (N=3 984) era di età pari o superiore a 65 anni e il 3,8% (N=755) era di età pari o superiore a 75 anni]; il 44,3 % dei soggetti era di sesso femminile; il 46,8% proveniva dal Nord America (Stati Uniti), il 40,6% dall'America latina e il 12,6% dall'Africa meridionale (Sudafrica). Un totale di 7 830 soggetti (39,9%) presentava al basale almeno una comorbidità preesistente associata ad un aumentato rischio di progressione a COVID-19 severa. Le comorbidità comprendevano: obesità definita come IMC ≥ 30 kg/m² (27,5%), ipertensione (10,3%), diabete di tipo 2 (7,2%), infezione da HIV stabile/ben controllata (2,5%), gravi cardiopatie (2,4%) e asma (1,3%). Altre comorbidità erano presenti nel $\leq 1\%$ dei soggetti.

I casi di COVID-19 sono stati confermati da un laboratorio centrale sulla base di un risultato positivo all'RNA del virus SARSCoV-2, ottenuto mediante test basato sulla reazione a catena della polimerasi (PCR). L'efficacia generale del vaccino e per i principali gruppi di età è presentata nella Tabella 2.

Tabella 2. Analisi di efficacia del vaccino contro COVID-19^b in adulti sieronegativi a SARS-CoV-2 - Popolazione per l'analisi di efficacia primaria dopo una singola dose

Sottogruppo	JCOVDEN N=19.630		Placebo N=19.691		% Efficacia del vaccino (IC al 95%) ^c
	Casi di COVID-19 (n)	Anni-persona	Casi di COVID-19 (n)	Anni-persona	
14 giorni dopo la vaccinazione					
Tutti i soggetti ^a	116	3 116,6	348	3 096,1	66,9 (59,0; 73,4)
Età da 18 a 64 anni	107	2 530,3	297	2 511,2	64,2 (55,3; 71,6)
65 anni e oltre	9	586,3	51	584,9	82,4 (63,9; 92,4)

75 anni e oltre	0	107,4	8	99,2	100 (45,9; 100,0)
28 giorni dopo la vaccinazione					
Tutti i soggetti^a	66	3 102,0	193	3 070,7	66,1 (55,0; 74,8)
Età da 18 a 64 anni	60	2 518,7	170	2 490,1	65,1 (52,9; 74,5)
65 anni e oltre	6	583,3	23	580,5	74,0 (34,4; 91,4)
75 anni e oltre	0	106,4	3	98,1	–

^a Endpoint co-primario (come specificato nel protocollo).

^b COVID-19 sintomatica che ha richiesto un risultato positivo alla RT-PCR e almeno 1 segno o sintomo respiratorio o 2 altri segni o sintomi sistemici, come definito nel protocollo.

^c Gli intervalli di confidenza (IC) per “tutti i soggetti” sono stati aggiustati per implementare il controllo degli errori di tipo I per i test multipli. Gli intervalli di confidenza per i gruppi di età sono presentati senza aggiustamenti.

L'efficacia del vaccino contro COVID-19 di grado severo è presentata nella tabella 3 sottostante.

Tabella 3. Analisi di efficacia del vaccino contro COVID-19 di grado severo^a in adulti sieronegativi a SARS-CoV-2- popolazione per l'analisi di efficacia primaria dopo una singola dose:

Sottogruppo	JCOVDEN N=19.630		Placebo N=19.691		% Efficacia del vaccino (IC al 95%) ^b
	Casi di COVID-19 (n)	Anni-persona	Casi di COVID-19 (n)	Anni-persona	
14 giorni dopo la vaccinazione					
Grado severo ^a	14	3 125,1	60	3 122,0	76,7 (54,6; 89,1)
28 giorni dopo la vaccinazione					
Grado severo ^a	5	3 106,2	34	3 082,6	85,4 (54,2; 96,9)

^a La determinazione finale dei casi di COVID-19 severa è stata effettuata da un comitato di valutazione indipendente che ha assegnato la severità della malattia in accordo alla definizione delle linee guida dell'FDA.

^b Gli intervalli di confidenza (IC) sono stati aggiustati per implementare il controllo degli errori di tipo I per i test multipli.

Dei 14 vs 60 casi severi con insorgenza almeno 14 giorni dopo la vaccinazione, nel gruppo JCOVDEN rispetto al gruppo placebo, 2 vs 6 casi sono stati ospedalizzati. Tre soggetti sono deceduti (tutti nel gruppo placebo). La maggior parte dei casi severi rimanenti soddisfacevano solo i criteri di saturazione di ossigeno (SpO₂) della malattia severa ($\leq 93\%$ in aria ambiente).

Analisi aggiornata

Le analisi aggiornate di efficacia alla fine della fase in doppio cieco (data *limite* 09 luglio 2021) sono state effettuate con ulteriori casi confermati di COVID-19 sviluppatasi durante il periodo di osservazione in cieco, controllato con placebo, con un periodo di osservazione mediano di 4 mesi dopo la dose singola di JCOVDEN.

Tabella 4: Analisi di efficacia del vaccino contro COVID-19 sintomatico^a e severo^b – 14 e 28 giorni dopo una singola dose

Endpoint ^c	JCOVDEN	Placebo	% Efficacia del vaccino (IC al 95%)
	N=19577 ^d	N=19608 ^d	

	Casi di COVID-19 (n)	Anni-persona	Casi di COVID-19 (n)	Anni-persona	
14 giorni dopo la vaccinazione					
<i>COVID-19 sintomatico</i>	484	6685,6	1067	6440,2	56,3 (51,3; 60,8)
Età da 18 a 64 anni	438	5572,0	944	5363,6	55,3 (49,9; 60,2)
65 anni e oltre	46	1113,6	123	1076,6	63,8 (48,9; 74,8)
75 anni e oltre	9	198,2	15	170,9	48,3 (-26,1; 80,1)
<i>COVID-19 severo</i>	56	6774,6	205	6625,2	73,3 (63,9; 80,5)
Età da 18 a 64 anni	46	5653,8	175	5531,4	74,3 (64,2; 81,8)
65 anni e oltre	10	1120,8	30	1093,8	67,5 (31,6; 85,8)
75 anni e oltre	2	199,4	6	172,4	71,2 (-61,2; 97,2)
28 giorni dopo la vaccinazione					
<i>COVID-19 sintomatico</i>	433	6658,4	883	6400,4	52,9 (47,1; 58,1)
Età da 18 a 64 anni	393	5549,9	790	5330,5	52,2 (46,0; 57,8)
65 anni e oltre	40	1108,5	93	1069,9	58,5 (39,3; 72,1)
75 anni e oltre	9	196,0	10	169,3	22,3 (-112,8; 72,1)
<i>COVID-19 severo</i>	46	6733,8	176	6542,1	74,6 (64,7; 82,1)
Età da 18 a 64 anni	38	5619,2	150	5460,5	75,4 (64,7; 83,2)
65 anni e oltre	8	1114,6	26	1081,6	70,1 (32,1; 88,3)
75 anni e oltre	2	197,2	5	170,1	65,5 (-110,7; 96,7)

^a COVID-19 sintomatica che ha richiesto un risultato positivo alla RT-PCR e almeno 1 segno o sintomo respiratorio o 2 altri segni o sintomi sistemici, come definito nel protocollo.

^b La determinazione finale dei casi di COVID-19 severa è stata effettuata da un comitato di valutazione indipendente che ha assegnato la severità della malattia in accordo alla definizione delle linee guida dell'FDA.

^c endpoint co-priomario come definito nel protocollo.

^d popolazione dell'analisi di efficacia per protocollo.

Dopo 14 giorni dopo la vaccinazione, 18 vs 74 casi di COVID-19 confermati tramite test molecolare sono stati ospedalizzati, rispettivamente nel gruppo JCOVDEN vs gruppo placebo, risultando in un'efficacia del vaccino del 76,1% (IC aggiustato al 95%: 56,9; 87,7). Un totale di 5 casi nel gruppo JCOVDEN vs 17 casi nel gruppo placebo hanno richiesto il ricovero in unità di terapia intensiva (UTI) e 4 vs 8 casi hanno richiesto la ventilazione meccanica rispettivamente nel gruppo JCOVDEN e nel gruppo placebo.

L'efficacia del vaccino contro le infezioni asintomatiche almeno 28 giorni dopo la vaccinazione è stata del 28,9% (IC al 95%: 20,0; 36,8) e del 41,7% (IC al 95%: 36,3; 46,7) contro tutte le infezioni da SARS-CoV-2.

Le analisi dei sottogruppi delle misure di esito primarie di efficacia hanno mostrato una stima dell'efficacia simile per i soggetti di sesso maschile e femminile, e per i soggetti con e senza comorbidità associate ad alto rischio di COVID-19 severa.

Un riassunto dell'efficacia del vaccino in base alle varianti del ceppo è mostrata nella Tabella 5 di seguito:

Tabella 5: Riassunto dell'efficacia del vaccino anti-COVID 19 sintomatico^a e severo^b in base alla varianti del ceppo dopo una singola dose.

Variante	Insorgenza	Severità	
		COVID-19 % Efficacia del vaccino (IC al 95%)	COVID-19 severo % Efficacia del vaccino (IC al 95%)
Riferimento	Almeno 14 giorni dopo la vaccinazione	71,5% (57,3; 81,4)	89,7% (57,3; 98,84)
	Almeno 28 giorni dopo la vaccinazione	58,2% (34,96; 73,72)	93,1% (54,39; 99,8)
Alpha (B.1.1.7)	Almeno 14 giorni dopo la vaccinazione	70,1% (35,1; 87,6)	51,1% (-241,2; 95,6)
	Almeno 28 giorni dopo la vaccinazione	70,2% (35,3; 87,6)	51,4% (-239,0; 95,6)
Beta (B.1.351)	Almeno 14 giorni dopo la vaccinazione	38,1% (4,2; 60,4)	70,2% (28,4; 89,2)
	Almeno 28 giorni dopo la vaccinazione	51,9% (19,0; 72,2)	78,4% (34,5; 94,7)
Gamma (P.1)	Almeno 14 giorni dopo la vaccinazione	36,4% (13,9; 53,2)	63,3% (18,3; 85,0)
	Almeno 28 giorni dopo la vaccinazione	36,5% (14,1; 53,3)	63,6% (18,8; 85,1)
Zeta (P.2)	Almeno 14 giorni dopo la vaccinazione	64,8% (47,3; 77,0)	91,1% (38,8; 99,8)
	Almeno 28 giorni dopo la vaccinazione	64,1% (42,5; 78,3)	87,9% (9,4; 99,8)
Mu (B.1.621)	Almeno 14 giorni dopo la vaccinazione	35,8% (1,5; 58,6)	79,4% (38,0; 94,9)
	Almeno 28 giorni dopo la vaccinazione	35,9% (1,7; 58,7)	79,5% (38,5; 94,9)
Lambda (C.37)	Almeno 14 giorni dopo la vaccinazione	10,0% (-39,5; 42,0)	67,4% (-30,6; 94,3)
	Almeno 28 giorni dopo la vaccinazione	10,1% (-39,2; 42,1)	67,6% (-29,8; 94,4)
Delta (B.1.617.2/AY.1/AY.2)	Almeno 14 giorni dopo la vaccinazione	-6,0% (-178,3; 59,2)	NV* NV*
	Almeno 28 giorni dopo la vaccinazione	-5,7% (-177,7; 59,2)	NV* NV*
Altro	Almeno 14 giorni dopo la vaccinazione	73,2% (65,4; 79,4)	81,4% (59,8; 92,5)
	Almeno 28 giorni dopo la vaccinazione	69,0% (59,1; 76,8)	75,7% (46,2; 90,3)

^a COVID-19 sintomatica che ha richiesto un risultato positivo alla RT-PCR e almeno 1 segno o sintomo respiratorio o 2 altri segni o sintomi sistemici, come definito nel protocollo

^b La determinazione finale dei casi di COVID-19 severa è stata effettuata da un comitato di valutazione indipendente che ha assegnato la severità della malattia in accordo alla definizione delle linee guida dell'FDA

* Se meno di 6 casi sono stati osservati per un endpoint, l'efficacia del vaccino non è stata mostrata. NV= non valutabile.

Efficacia di due dosi di JCOVDEN somministrate a 2 mesi di distanza

Un'analisi finale (data limite 25 Giugno 2021) è stata realizzata su uno studio di Fase 3 (COV3009) multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo condotto in Nord America e America Latina, Africa, Europa e Asia al fine di valutare l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità di 2 dosi di JCOVDEN somministrate con un intervallo di 56 giorni. Sono stati esclusi dallo studio i soggetti con funzionalità alterata del sistema immunitario derivante da una condizione clinica, soggetti in trattamento con terapie immunosoppressive entro 6 mesi e le donne in gravidanza. I partecipanti con un'infezione da HIV stabile in trattamento non sono stati esclusi. I vaccini autorizzati, esclusi i vaccini vivi, potevano essere somministrati più di 14 giorni o più di 14 giorni dopo la vaccinazione dello studio. I vaccini vivi attenuati potevano essere somministrati più di 28 giorni prima o più di 28 giorni dopo la vaccinazione dello studio.

Un totale di 31300 soggetti sono stati randomizzati nella fase in doppio cieco dello studio. In totale, 14492 (46,3%) soggetti sono stati inclusi nella popolazione di efficacia per protocollo (7484 soggetti hanno ricevuto il JCOVDEN e 7008 soggetti hanno ricevuto placebo). I partecipanti sono stati seguiti per una mediana di 36 giorni (intervallo: 0-172 giorni) dopo la vaccinazione.

Le caratteristiche demografiche e al basale erano simili tra i soggetti che hanno ricevuto almeno due dosi di JCOVDEN e coloro che hanno ricevuto placebo. Nell'analisi di popolazione di efficacia primaria, i soggetti che avevano ricevuto almeno due dosi di JCOVDEN, l'età mediana era di 50,0 anni (intervallo: 18-99 anni); l'87,0% (N=6512) dei soggetti aveva un'età compresa tra i 18 e i 64 anni [con il 13,0% (N=972) di 65 anni e oltre e l'1,9% (N=144) di 75 anni e oltre]; il 45,4% dei soggetti era di sesso femminile; il 37,5% proveniva dal Nord America (Stati Uniti), il 51,0% proveniva dall'Europa (compreso il Regno Unito), il 5,4% proveniva dal Sud Africa, l'1,9% dalle Filippine e il 4,2% dall'America Latina. Un totale di 2747 (36,7%) soggetti presentavano al basale almeno una comorbidità preesistente associata a un aumentato rischio di progressione a COVID-19 severo. Le comorbidità includevano: obesità definita come IMC ≥ 30 kg/m² (24,6%), ipertensione (8,9%), apnea nel sonno (6,7%), diabete di tipo 2 (5,2%), condizioni cardiache serie (3,6%), asma (1,7%) e infezione da HIV stabile/ ben controllata (1,3%). Altre comorbidità erano presenti in $\leq 1\%$ dei soggetti.

L'efficacia del vaccino anti-COVID-19 sintomatico e severo è presentata nella Tabella 6 di seguito:

Tabella 6: Analisi dell'efficacia del vaccino anti-COVID-19 sintomatico^a e severo^b – 14 giorni dopo la dose di richiamo (seconda dose)

Endpoint	JCOVDEN N=7484 ^c		Placebo N=7008 ^c		% Efficacia del Vaccino (IC 95%) ^d
	COVID-19 Casi (n)	Persona- Anni	COVID-19 Casi (n)	Persona- Anni	
COVID-19 sintomatico	14	1730,00	52	1595,0	75,2 (54,6; 87,3)
COVID-19 severo	0	1730,7	8 ^e	1598,9	100 (32,6; 100,0)

^a COVID-19 sintomatica che ha richiesto un risultato positivo alla RT-PCR e almeno 1 segno o sintomo respiratorio o 2 altri segni o sintomi sistemici, come definito nel protocollo.

^b La determinazione finale dei casi di COVID-19 severa è stata effettuata da un comitato di valutazione indipendente che ha assegnato la severità della malattia in accordo alla definizione delle linee guida dell'FDA.

^c Popolazione di efficacia per protocollo.

^d Gli intervalli di confidenza sono stati aggiustati per implementare il controllo degli errori di tipo I per test multipli.

^e Degli 8 partecipanti con malattia severa, 1 ha richiesto il ricovero in unità di terapia intensiva.

A partire da questa analisi (luglio 2021), è stato sequenziato circa il 68% dei ceppi confermati a livello centrale. I risultati delle analisi preliminari delle varianti con casi sufficienti disponibili per interpretazioni significative (Alpha [B.1.1.7] e Mu [B.1.621]) mostrano che, dopo la prima dose del JCOVDEN, l'efficacia 14 giorni dopo la somministrazione della dose 1 (Giorno 15-Giorno 56) per queste 2 varianti era del 71,6% [IC 95%: 43,2; 86,9] e 43,9% [IC 95%: -43,4; 79,6], rispettivamente. Dopo la seconda dose (≥ 71 giorni) l'efficacia per Alpha e Mu è stata rispettivamente del 94,2% [IC

95%: 62,9; 99,9] e del 63,1% [IC 95%: -27,9; 91,6]. Pertanto, non è stata dimostrata un'efficacia statisticamente significativa per Mu. Ci sono stati solo pochi casi Delta (rispettivamente 2 nel gruppo JCOVDEN e 1 nel gruppo placebo) e nessun caso di ceppi di riferimento né nel gruppo JCOVDEN né nel gruppo placebo nel periodo di osservazione di 14 giorni dopo la dose di richiamo (≥ 71 giorni).

L'efficacia del vaccino contro le infezioni asintomatiche almeno 14 giorni dopo la seconda vaccinazione è stata del 34,2% (IC al 95%: -6,4; 59,8).

Immunogenicità di una dose di richiamo (seconda dose) dopo la vaccinazione primaria con il JCOVDEN

Deve essere messo in evidenza che non è stata stabilita una correlazione tra anticorpi e protezione. In uno studio di Fase 2 (COV2001), i soggetti di età compresa tra 18 e 55 anni e di età pari o superiore a 65 anni hanno ricevuto una dose di richiamo di JCOVDEN circa 2 mesi dopo la prima vaccinazione. L'immunogenicità è stata valutata misurando gli anticorpi neutralizzanti contro il ceppo SARS-CoV-2 Victoria/1/2020 utilizzando un test di neutralizzazione del virus wild-type qualificato (wtVNA). I dati sull'immunogenicità sono disponibili da 39 soggetti, di cui 15 di età pari o superiore a 65 anni, e sono riassunti nella Tabella 7.

Table 7: Neutralizzazione di SARS-CoV-2 Wild Type VNA-VICTORIA/1/2020 (IC50), Study COV2001 Gruppo 1 Gruppo di Immunogenicità Per-Protocollo*

	Basale (Giorno 1)	28 Giorni dopo la Vaccinazione primaria (Giorno 29)	Dose Pre- richiamo (Giorno 57)	14 giorni Dopo la Dose di Richiamo (Giorno 71)	28 Giorni Dopo la Dose di Richiamo (Giorno 85)
N	38	39	39	39	38
Titolo medio geometrico (IC 95%)	<LLOQ (<LLOQ, <LLOQ)	260 (196; 346)	212 (142; 314)	518 (354; 758)	424 (301; 597)
Aumento delle volte della media geometrica (IC 95%) dal pre-richiamo	n/a	n/a	n/a	2,3 (1,7; 3,1)	1,8 (1,4; 2,4)

LLOQ = limite più basso di quantificazione

* PPI set: La popolazione di immunogenicità per protocollo include tutti i soggetti randomizzati e vaccinati per i quali sono disponibili dati sull'immunogenicità, esclusi i soggetti con importanti deviazioni del protocollo che si prevede influiranno sugli esiti dell'immunogenicità. Inoltre, i campioni ottenuti dopo vaccinazioni mancate o soggetti con infezione naturale da SARS-CoV-2 verificatisi dopo lo screening (se applicabile) sono stati esclusi dall'analisi.

L'aumento degli anticorpi neutralizzanti e degli anticorpi leganti contro i ceppi di riferimento di SARS-CoV-2 è stato anche osservato negli studi COV1001, COV1002 e COV2001 in un numero limitato di partecipanti allo studio dopo una dose di richiamo somministrata a 2, 3 e 6 mesi, aumentando con l'intervallo, quando confrontati verso i valori prima della dose di richiamo. Complessivamente, gli aumenti di GMTs prima del richiamo fino a 1 mese dopo il richiamo sono stati compresi nell'intervallo da 1,5 a 4,4 volte per gli anticorpi neutralizzanti, e nell'intervallo da 2,5 a 5,8 volte per gli anticorpi leganti. È stata osservata una diminuzione di 2 volte dei livelli di anticorpi 4 mesi dopo la dose di richiamo somministrato dopo 2 mesi, confrontato rispetto a 1 mese dopo la dose di richiamo somministrata dopo 2 mesi. I livelli di anticorpi erano ancora più alti rispetto ai livelli di anticorpi dopo la singola dose a un tempo simile. Questi dati supportano la somministrazione della dose di richiamo quando somministrata dopo un intervallo pari o superiore ai 2 mesi dalla vaccinazione primaria.

Immunogenicità di una dose di richiamo dopo la vaccinazione primaria con un vaccino anti-COVID-19 a mRNA approvato

Uno studio clinico in aperto di Fase 1/2 indipendente (NCT04889209) condotto negli Stati Uniti ha valutato una dose di richiamo eterologa del JCOVDEN. L'immunogenicità è stata valutata utilizzando un saggio di neutralizzazione che usa un pseudovirus (psVNA) basato su un lentivirus che esprimeva la proteina Spike del SARS-CoV-2 con una mutazione D614G. A causa della dimensione limitata del campione, le differenze osservate sono solo descrittive. In questo studio, adulti che avevano completato la vaccinazione primaria con 2 dosi di Spikevax (N=151), una singola di JCOVDEN (N=156), o 2 dosi di Comirnaty (N=151) almeno 12 settimane prima dell'arruolamento e che non hanno riportato storia di infezione da SARS-CoV-2 sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere una dose di richiamo di uno dei tre vaccini: Spikevax, JCOVDEN o Comirnaty. I titoli anticorpali neutralizzanti, sono stati valutati il Giorno 1 prima della somministrazione della dose di richiamo e il Giorno 15 e il Giorno 29 dopo la dose di richiamo. Una risposta alla dose di richiamo al JCOVDEN è stata dimostrata indipendentemente dalla vaccinazione primaria. Il livello di anticorpi al Giorno 15 dopo la dose di richiamo eterologa con JCOVDEN è minore rispetto ai livelli dopo la dose di richiamo omologa con un vaccino a mRNA autorizzato, mentre al Giorno 29, il titolo degli anticorpi neutralizzanti era approssimativamente simile tra i due regimi. I dati indicano che il regime omologo con JCOVDEN induce una risposta anticorpale minore rispetto alla dose di richiamo eterologa con un vaccino a mRNA autorizzato. La rilevanza clinica di ciò non è nota. Sono disponibili solo dati di immunogenicità a breve termine, la protezione a lungo termine e la memoria immunologica non sono al momento non note.

Popolazione anziana

JCOVDEN è stato valutato in soggetti di età pari o superiore a 18 anni. L'efficacia di JCOVDEN è stata coerente tra gli anziani (≥ 65 anni) e i soggetti più giovani (18-64 anni).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con JCOVDEN 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

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e di tolleranza locale, nonché di tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Genotossicità e cancerogenicità

JCOVDEN non è stato valutato per il suo potenziale genotossico o cancerogeno. Non si prevede che i componenti del vaccino abbiano potenziale genotossico o cancerogeno.

Tossicità della riproduzione e fertilità

La tossicità della riproduzione e la fertilità femminile sono state valutate in uno studio combinato sullo sviluppo embrio-fetale e pre- e postnatale nel coniglio. In questo studio una prima vaccinazione di JCOVDEN è stata somministrata per via intramuscolare a femmine di coniglio 7 giorni prima

dell'accoppiamento, a una dose equivalente a 2 volte la dose raccomandata nell'uomo, seguita da due vaccinazioni con la stessa dose durante il periodo gestazionale (ossia nei giorni 6 e 20 della gestazione). Non vi è stato alcun effetto avverso sulla fertilità femminile, sulla gravidanza o sullo sviluppo embrio-fetale o della prole. Le madri, i feti e la prole presentavano titoli anticorpali specifici per la proteina S di SARS-CoV-2, a indicare che gli anticorpi materni erano stati trasferiti ai feti durante la gestazione. Non ci sono dati disponibili per JCOVDEN relativamente all'escrezione del vaccino nel latte materno.

Inoltre, uno studio convenzionale di tossicità (a dosi ripetute) con JCOVDEN sui conigli non ha rivelato sugli organi sessuali maschili effetti che potrebbero alterare la fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

confezione da 10 flaconcini

2-idrossipropil- β -ciclodestrina (HBCD)
Acido citrico monoidrato
Etanolo
Acido cloridrico
Polisorbato 80
Sodio cloruro
Sodio idrossido
Citrato trisodico diidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

confezione da 20 flaconcini

2-idrossipropil- β -ciclodestrina (HBCD)
Acido citrico monoidrato
Etanolo
Acido cloridrico
Polisorbato 80
Sodio cloruro
Sodio idrossido
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

2 anni se conservato a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C.

Una volta rimosso dal congelatore, il flaconcino del vaccino non aperto può anche essere conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, protetto dalla luce, per un singolo periodo di massimo 11 mesi, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad./EXP).

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Per le precauzioni particolari per la conservazione, vedere paragrafo 6.4.

Flaconcino aperto (dopo la prima perforazione)

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo, incluso durante il trasporto, è stata dimostrata per 6 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve preferibilmente essere utilizzato immediatamente dopo la prima perforazione del flaconcino; tuttavia, può essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 6 ore oppure rimanere a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) fino a 3 ore dopo la prima perforazione del flaconcino. Oltre questo periodo, la conservazione in corso di utilizzo è di responsabilità dell'utente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in congelatore a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C. La data di scadenza per la conservazione a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C è stampata sul flaconcino e sulla scatola esterna dopo "Scad./EXP".

Quando conservato in congelatore a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C, il vaccino deve essere scongelato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o a temperatura ambiente:

- temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C: una scatola da 10 o 20 flaconcini richiederà circa 13 ore per lo scongelamento, mentre il singolo flaconcino richiederà circa 2 ore.
- temperatura ambiente (non superiore a 25 °C): una scatola da 10 o 20 flaconcini richiederà circa 4 ore per lo scongelamento, mentre il singolo flaconcino richiederà circa 1 ora.

Il vaccino può anche essere conservato in frigorifero o trasportato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un singolo periodo fino a 11 mesi, senza superare la data di scadenza originale (Scad./EXP). Al momento di spostare il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, la data di scadenza aggiornata deve essere scritta sulla scatola esterna e il vaccino dovrà essere utilizzato o smaltito entro tale data di scadenza aggiornata. La data di scadenza originale deve essere barrata. Il vaccino può anche essere trasportato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a condizione che siano garantite adeguate condizioni di conservazione (temperatura, periodo di tempo).

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Tenere i flaconcini nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il flaconcino non aperto di JCOVDEN è stabile per un totale di 12 ore a una temperatura compresa tra 9 °C e 25 °C. Non si tratta di una condizione di conservazione o spedizione raccomandata, ma può orientare le decisioni relative all'uso in caso di escursioni termiche temporanee durante gli 11 mesi di conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2,5 mL di sospensione in un flaconcino multidose (vetro di tipo I) con tappo in gomma (clorobutile rivestito di fluoropolimero), ghiera in alluminio e cappuccio blu di plastica. Ogni flaconcino contiene 5 dosi da 0,5 mL.

Confezioni da 10 o 20 flaconcini multidose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

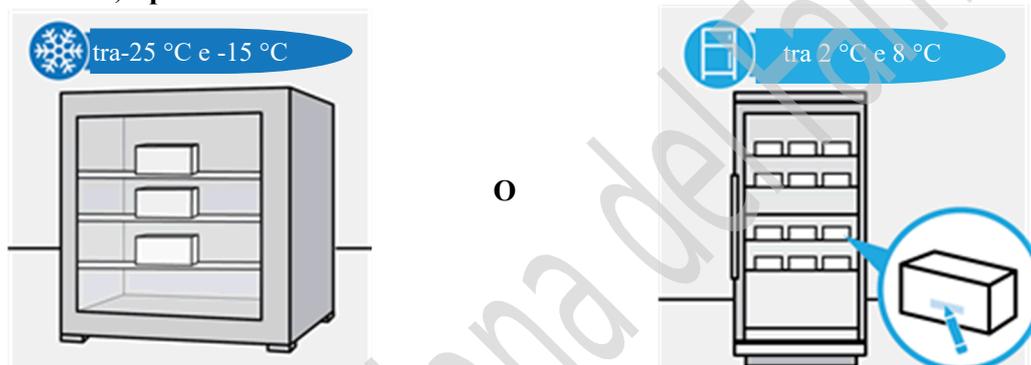
Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Questo vaccino deve essere manipolato da professionisti sanitari usando una tecnica asettica al fine di garantire la sterilità di ogni dose.

- Il vaccino è pronto per l'uso dopo lo scongelamento.
- Il vaccino può essere fornito congelato a una temperatura compresa tra $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ oppure scongelato a una temperatura compresa tra $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Non ricongelare il vaccino una volta scongelato.
- Tenere i flaconcini nella scatola originale per proteggerli dalla luce e registrare la data di scadenza per le diverse condizioni di conservazione, laddove pertinente.

a. Conservazione alla ricezione del vaccino

SE SI RICEVE IL VACCINO CONGELATO A UNA TEMPERATURA COMPRESA TRA $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, è possibile:



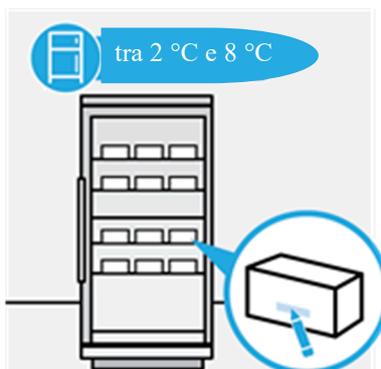
Conservare in congelatore

- Il vaccino può essere conservato e trasportato in congelatore a una temperatura compresa tra $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- La data di scadenza per la conservazione è stampata sul flaconcino e sulla scatola esterna dopo “Scad./ EXP” (vedere paragrafo 6.4).

Conservare in frigorifero

- Il vaccino può anche essere conservato e trasportato a una temperatura compresa tra $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ per un singolo periodo di **massimo 11 mesi**, senza superare la data di scadenza originale (Scad./ EXP).
- Quando si sposta il prodotto **in frigorifero a una temperatura compresa tra $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $8\text{ }^{\circ}\text{C}$** , la data di scadenza aggiornata deve essere riportata sulla scatola esterna e il vaccino deve essere utilizzato o smaltito entro la data di scadenza aggiornata. **La data di scadenza originale deve essere barrata** (vedere paragrafo 6.4).

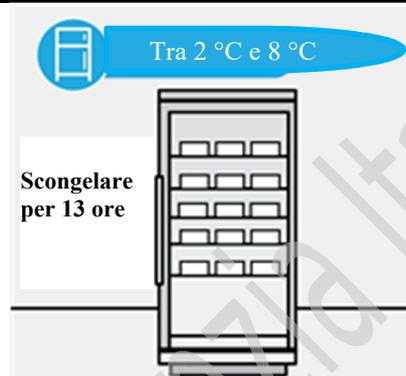
SE SI RICEVE IL VACCINO SCONGELATO A UNA TEMPERATURA COMPRESA TRA 2 °C e 8 °C, deve essere conservato in frigorifero:



⚠ Non ricongelare se si riceve il prodotto già scongelato a una temperatura compresa fra 2 °C e 8 °C.

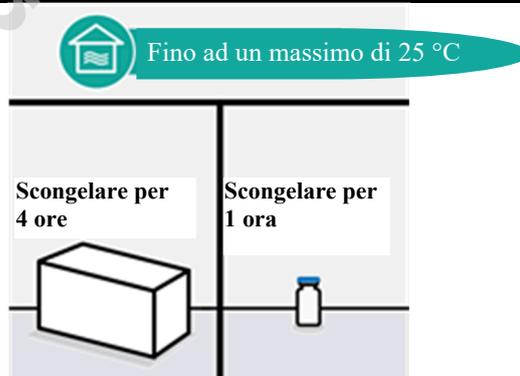
Nota: se si riceve il vaccino conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, verificare che la data di scadenza sia stata aggiornata dal fornitore locale alla ricezione. Se non si riesce a individuare la nuova data di scadenza (Scad./ EXP), contattare il fornitore locale per confermare la data di scadenza del prodotto conservato in frigorifero. Scrivere la **nuova data di scadenza** sulla scatola esterna prima di riporre il vaccino in frigorifero. **La data di scadenza originale deve essere resa barrata** (vedere paragrafo 6.4).

b. In caso di conservazione in congelatore, scongelare i flaconcini in frigorifero o a temperatura ambiente prima della somministrazione



Scongela in frigorifero

- Se conservati in congelatore a una temperatura compresa fra -25 °C e -15 °C, una scatola da 10 o 20 flaconcini richiederà circa 13 ore per lo scongelamento, mentre i singoli flaconcini richiederanno circa 2 ore per lo scongelamento **a una temperatura compresa fra 2 °C e 8 °C**.
- Se il vaccino non viene usato immediatamente, vedere le istruzioni riportate nel paragrafo “Conservazione in frigorifero”.
- Il flaconcino deve essere conservato nella scatola originale per proteggerlo dalla luce e registrare la data di scadenza



Scongela a temperatura ambiente

- Se conservati in congelatore a una temperatura compresa fra -25 °C e -15 °C, una scatola da 10 o 20 flaconcini o i singoli flaconcini devono essere scongelati a una temperatura ambiente massima di 25 °C.
- Una scatola da 10 o 20 flaconcini richiederà circa 4 ore per lo scongelamento.
- I singoli flaconcini richiederanno circa 1 ora per lo scongelamento.
- Il vaccino è stabile per un totale di **12 ore a una temperatura compresa fra 9 °C e 25 °C**. Non si tratta di una condizione di conservazione o spedizione raccomandata, ma può

per le diverse condizioni di conservazione, laddove pertinente.

! Una volta scongelato non ricongelare.

orientare le decisioni relative all'uso in caso di escursioni termiche temporanee.

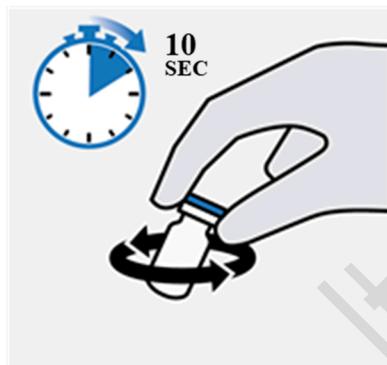
- Se il vaccino non viene usato immediatamente, vedere le istruzioni riportate nel paragrafo "Conservazione in frigorifero".

Una volta scongelato **non ricongelare**.

c. Ispezione del flaconcino e del vaccino

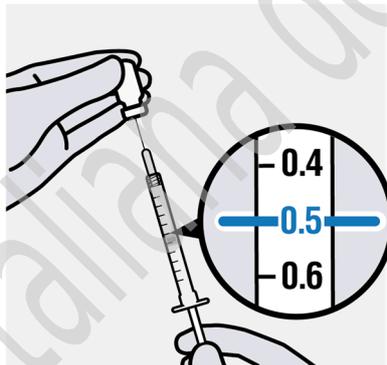
- JCOVDEN è una sospensione da incolore a leggermente gialla, da limpida a molto opalescente (pH 6-6,4).
 - Il vaccino deve essere ispezionato visivamente per verificare la presenza di particolato e alterazioni del colore prima della somministrazione.
 - Prima della somministrazione, il flaconcino deve essere ispezionato visivamente per escludere la presenza di incrinature o anomalie, come segni di manomissione.
- Non somministrare il vaccino in caso di presenza di una di queste anomalie.

d. Preparazione e somministrazione del vaccino



Rotare il flaconcino delicatamente

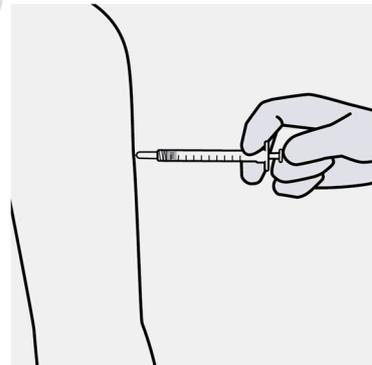
- Prima della somministrazione di una dose di vaccino, roteare il flaconcino delicatamente in **posizione verticale per 10 secondi**.
- **Non agitare.**



Prelevare 0,5 mL

- Prelevare una dose singola da **0,5 mL** dal flaconcino multidose, utilizzando un ago sterile e una siringa sterile (vedere paragrafo 4.2).

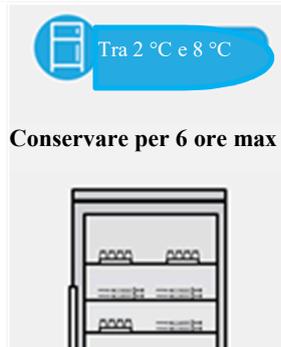
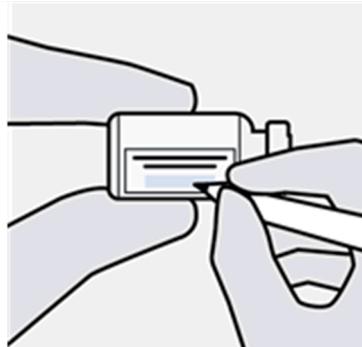
! **Da ogni flaconcino multidose è possibile prelevare un massimo di 5 dosi.** Smaltire l'eventuale vaccino residuo nel flaconcino dopo il prelievo di 5 dosi.



Iniettare 0,5 mL

- Somministrare **esclusivamente per via intramuscolare** nel muscolo deltoide del braccio (vedere paragrafo 4.2).

e. Conservazione dopo la prima perforazione



Riportare la data e l'ora in cui smaltire il flaconcino

- Dopo la prima perforazione del flaconcino, riportare sull'etichetta di ciascun flaconcino la data e l'ora in cui smaltire il flaconcino.

 Usare preferibilmente subito dopo la prima perforazione.

- Dopo la prima perforazione del flaconcino, il vaccino può essere tenuto a una temperatura compresa tra **2 °C e 8 °C** per un **massimo di 6 ore**.
- Smaltire se il vaccino non viene usato entro questo periodo di tempo.

- Dopo la prima perforazione del flaconcino, il vaccino può essere tenuto a **temperatura ambiente (fino a un massimo di 25 °C)** per un singolo periodo di tempo fino a **3 ore** (vedere paragrafo 6.3).
- Smaltire se il vaccino non viene usato entro questo periodo di tempo.

f. Smaltimento

Il vaccino non utilizzato e i rifiuti derivati da tale vaccino devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali per i rifiuti farmaceutici. Le potenziali fuoriuscite devono essere disinfettate con agenti ad attività virucida contro gli adenovirus.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

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

EU/1/20/1525/001
EU/1/20/1525/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 marzo 2021
Data del rinnovo più recente: 03 gennaio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agencia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI 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. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Paesi Bassi

Emergent Manufacturing
Operations Baltimore LLC
5901 East Lombard Street,
Baltimore, MD 21224,
Stati Uniti (USA)

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Paesi Bassi

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

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).

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

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

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare la coerenza del processo di produzione del prodotto finito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire dati aggiuntivi di comparabilità e di validazione.	30 giugno 2022 Report intermedio: 31 gennaio 2022 Report intermedio: 31 gennaio 2022
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza del vaccino anti-COVID-19 Ad26.COV2.S, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il report finale dello studio clinico per lo studio in cieco VAC31518COV3001 randomizzato, controllato con placebo.	31 dicembre 2023