

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nuvaxovid dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Una dose (0,5 mL) contiene 5 microgrammi della proteina *spike** di SARS-CoV-2 con adiuvante Matrix-M.

L'adiuvante Matrix-M contiene per ogni dose da 0,5 mL: frazione A (42,5 microgrammi) e frazione C (7,5 microgrammi) di estratto di *Quillaja saponaria* Molina.

*Prodotta mediante tecnologia del DNA ricombinante con sistema di espressione di baculovirus in una linea cellulare di insetto derivata da cellule Sf9 della specie *Spodoptera frugiperda*.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per preparazione iniettabile (iniezione).

Dispersione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente (pH 7,2).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nuvaxovid è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Vaccinazione primaria

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Nuvaxovid viene somministrato per via intramuscolare come ciclo di 2 dosi da 0,5 mL ciascuna. Si raccomanda di somministrare la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose, vedere paragrafo 5.1.

Intercambiabilità

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

Dose di richiamo

Dose di richiamo in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

In soggetti di età pari o superiore a 12 anni, è possibile somministrare una dose di richiamo di Nuvaxovid (0,5 mL) per via intramuscolare circa 3 mesi dopo la vaccinazione primaria di Nuvaxovid (dose di richiamo omologa).

Nuvaxovid può inoltre essere somministrato come dose di richiamo in soggetti di età pari o superiore a 18 anni dopo una vaccinazione primaria a base di un vaccino a mRNA o di un vaccino a vettore adenovirale (dose di richiamo eterologa). L'intervallo di somministrazione per la dose di richiamo eterologa è lo stesso di quello autorizzato per una dose di richiamo del vaccino impiegato per la vaccinazione primaria, vedere paragrafo 5.1.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Nuvaxovid nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Popolazione anziana

Non è richiesto alcun adeguamento della dose nei soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni.

Modo di somministrazione

Nuvaxovid viene somministrato esclusivamente mediante iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.

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

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

Per le precauzioni da adottare 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.

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.

Raccomandazioni generali

Ipersensibilità e anafilassi

Sono stati segnalati eventi di anafilassi con Nuvaxovid. In caso di reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino devono essere sempre prontamente disponibili un trattamento e una supervisione medica adeguati.

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. A coloro che hanno manifestato anafilassi a una precedente dose di Nuvaxovid non deve essere somministrata un'ulteriore dose del vaccino.

Miocardite e pericardite

A seguito della vaccinazione con Nuvaxovid si riscontra un aumento del rischio di miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi a distanza di pochi giorni dalla vaccinazione e si sono manifestate principalmente entro 14 giorni, vedere paragrafo 4.8.

I dati disponibili suggeriscono che il decorso della miocardite e della pericardite a seguito della vaccinazione non è diverso da quello della miocardite e della pericardite in generale.

Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di miocardite e pericardite. Ai vaccinati (compresi i genitori o le persone che prestano assistenza) deve essere indicato di rivolgersi immediatamente a un medico se sviluppano sintomi indicativi di miocardite o pericardite come dolore toracico (acuto e persistente), respiro affannoso o palpitazioni a seguito della vaccinazione.

Gli operatori sanitari devono consultare le linee guida e/o degli specialisti per la diagnosi e il trattamento di questa condizione.

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'注射 con ago. È importante che vengano adottate precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattia febbrale acuta severa o da infezione acuta. La presenza di un'infezione lieve e/o di febbre di lieve entità non deve comportare il rinvio della vaccinazione.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per le altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti in terapia anticoagulante o che presentano trombocitopenia o disturbi della coagulazione (come l'emofilia), poiché, a seguito di una somministrazione per via intramuscolare, in questi soggetti possono verificarsi eventi di sanguinamento o lividura.

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino sono state valutate in un numero limitato di soggetti immunocompromessi. L'efficacia di Nuvaxovid potrebbe essere inferiore nei soggetti immunodepressi.

Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota, in quanto ancora in via di determinazione nelle sperimentazioni cliniche in corso.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

La protezione potrebbe non essere completa fino a 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose. Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Nuvaxovid potrebbe non proteggere tutti i soggetti vaccinati.

Eccipienti

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Potassio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per dose, cioè essenzialmente “senza potassio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione

La co-somministrazione di Nuvaxovid con vaccini antinfluenzali inattivati è stata valutata in un numero limitato di partecipanti a un sottostudio esplorativo di una sperimentazione clinica, vedere paragrafo 4.8 e paragrafo 5.1.

La risposta anticorpale a SARS-CoV-2 è stata inferiore quando Nuvaxovid è stato somministrato in concomitanza con un vaccino antinfluenzale inattivato. La rilevanza clinica di questo dato non è nota.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all’uso di Nuvaxovid in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo postnatale, vedere paragrafo 5.3.

La somministrazione di Nuvaxovid in gravidanza deve essere considerata solo quando i potenziali benefici superano i potenziali rischi per la madre e per il feto.

Allattamento

Non è noto se Nuvaxovid sia escreto nel latte materno umano.

Non si ritiene che Nuvaxovid possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l’esposizione sistemica a Nuvaxovid di donne che allattano è trascurabile.

Fertilità

Gli studi 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

Nuvaxovid non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono condizionare in modo temporaneo la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza dopo il ciclo di vaccinazione primaria

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni

Le reazioni avverse più frequenti dopo la somministrazione di una dose di Nuvaxovid nell’ambito della vaccinazione primaria sono state: dolorabilità in sede di iniezione (75%), dolore in sede di iniezione (62%), stanchezza (53%), mialgia (51%), cefalea (50%), malessere (41%), artralgia (24%) e nausea o vomito (14%). Le reazioni avverse sono state generalmente di severità da lieve a moderata, con una durata media inferiore o uguale a 2 giorni per gli eventi localizzati, e inferiore o uguale a 1 giorno per gli eventi sistematici dopo la vaccinazione.

Complessivamente, è stata osservata un'incidenza più elevata di reazioni avverse nei gruppi di soggetti più giovani: tra gli adulti di età compresa tra 18 e meno di 65 anni rispetto ai soggetti di età pari o superiore a 65 anni.

Reazioni avverse di tipo locale e sistematico sono state segnalate con maggiore frequenza dopo la seconda dose rispetto alla prima.

A seguito della somministrazione concomitante con il vaccino antinfluenzale stagionale, sono state osservate frequenze più elevate di reazioni avverse locali in sede di iniezione di Nuvaxovid (70,1% dopo la dose 1 e 85,0% dopo la dose 2) e reazioni avverse sistemiche (60,1% dopo la dose 1 e 69,7% dopo la dose 2).

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

La sicurezza di Nuvaxovid negli adolescenti è stata valutata in un'analisi *ad interim* della parte di estensione pediatrica di uno studio in corso multicentrico di Fase III, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo (Studio 2019nCoV-301). Sono stati raccolti dati sulla sicurezza relativi a 2 232 partecipanti statunitensi di età compresa tra 12 e 17 anni, con e senza evidenza di precedente infezione da SARS CoV-2, che hanno ricevuto almeno una dose di Nuvaxovid (n=1 487) o placebo (n=745). Le caratteristiche demografiche erano simili tra i partecipanti che avevano ricevuto Nuvaxovid e coloro che avevano ricevuto il placebo.

Le reazioni avverse più frequenti sono state dolorabilità in sede di iniezione (71%), dolore in sede di iniezione (67%), cefalea (63%), mialgia (57%), stanchezza (54%), malessere (43%), nausea o vomito (23%), artralgia (19%) e piressia (17%). La febbre è stata osservata più frequentemente negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni rispetto agli adulti, con una frequenza che è risultata molto comune negli adolescenti dopo la seconda dose. Le reazioni avverse sono state generalmente di severità da lieve a moderata, con una durata media inferiore o uguale a 2 giorni per gli eventi localizzati e inferiore o uguale a 1 giorno per gli eventi sistematici dopo la vaccinazione.

Riassunto del profilo di sicurezza dopo la dose di richiamo

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni

Le reazioni avverse più frequenti segnalate in seguito alla ricezione di una dose di richiamo di Nuvaxovid dopo la vaccinazione primaria a due dosi sono state dolorabilità in sede di iniezione (73%), dolore in sede di iniezione (61%), stanchezza (53%), dolore muscolare (52%), cefalea (46%), malessere (41%) e dolore articolare (26%).

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

La sicurezza di una dose di richiamo di Nuvaxovid è stata valutata in un'analisi *ad interim* di uno studio clinico in corso di Fase III (Studio 2019nCoV-301). Un totale di 1 499 partecipanti ha ricevuto una dose di richiamo circa 9 mesi dopo aver ricevuto la Dose 2 del ciclo di vaccinazione primaria. Un sottogruppo di 220 partecipanti che ha ricevuto la dose di richiamo è stato valutato per reazioni avverse sollecitate entro 7 giorni dalla dose di richiamo (serie di analisi di sicurezza *ad hoc* della dose di richiamo). Tra questi, 190 hanno completato il diario elettronico.

Frequenza e grado delle reazioni avverse sollecitate sono stati maggiori negli adolescenti rispetto agli adulti. Le reazioni avverse sollecitate più frequenti sono state dolorabilità in sede di iniezione (72%), cefalea (68%), stanchezza (66%), dolore in sede di iniezione (64%), dolore muscolare (62%), malessere (47%) e nausea/vomito (26%), con una durata media di 1-2 giorni dopo la vaccinazione. Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza tra i partecipanti dal momento della somministrazione della dose di richiamo fino a 28 giorni dopo la somministrazione.

Tabella delle reazioni avverse

Salvo diversa indicazione, le categorie di frequenza si basano sulla sicurezza di Nuvaxovid valutata in 5 studi clinici con un totale di 30 070 partecipanti di età pari o superiore a 18 anni che hanno ricevuto

almeno una dose del ciclo primario a due dosi di Nuvaxovid (la durata mediana del follow-up è stata di 84 giorni dopo la dose 2) e uno studio clinico in cui 13 354 partecipanti hanno ricevuto una dose di richiamo del vaccino almeno 6 mesi dopo il ciclo primario a due dosi (mediana di 11 mesi tra il completamento del ciclo primario e la dose di richiamo).

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito secondo le seguenti categorie di frequenza:

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).

In ciascun gruppo di frequenze, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Reazioni avverse negli studi clinici con Nuvaxovid e nell'esperienza post-autorizzazione in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1\,000, < 1/100$)	Raro (da $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Linfoadenopatia		
Disturbi del sistema immunitario					Anafilassi
Patologie del sistema nervoso	Cefalea				Parestesia Ipoestesia
Patologie cardiache					Miocardite Pericardite
Patologie vascolari			Ipertensione ^d		
Patologie gastrointestinali	Nausea o vomito ^a				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea Eritema Prurito Orticaria		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia ^a Artralgia ^a				
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolorabilità in sede di iniezione ^a Dolore in sede di iniezione ^a Stanchezza ^a Malessere ^{a,b}	Arrossamento in sede di iniezione ^{a,c} Tumefazione in sede di iniezione ^a Piressia ^e Dolore a un arto	Prurito in sede di iniezione Brividi	Calore in sede di iniezione	

a Questi eventi sono stati osservati con una frequenza maggiore dopo la seconda dose.

b In questo termine sono stati inclusi anche eventi segnalati come malattia simil-influenzale.

c Questo termine comprende sia l'arrossamento in sede di iniezione sia l'eritema in sede di iniezione (comune).

d Non sono stati segnalati casi di ipertensione negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni dello studio clinico.

e La piressia è stata osservata più frequentemente negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni rispetto agli adulti, con una frequenza che è risultata molto comune negli adolescenti dopo la seconda dose.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nel corso di tutte le sperimentazioni cliniche, dopo il vaccino è stato osservato un aumento dell'incidenza di ipertensione (n=46; 1,0%) rispetto al placebo (n=22; 0,6%) tra gli adulti più anziani nei 3 giorni successivi alla vaccinazione.

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 sono stati segnalati casi di sovradosaggio. 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: vaccino, subunità proteica, codice ATC: J07BN04

Meccanismo d'azione

Nuvaxovid è composto dalla proteina *spike* (S) ricombinante di SARS-CoV-2 purificata a lunghezza completa e stabilizzata nella conformazione di pre-fusione. L'aggiunta dell'adiuvante Matrix-M, a base di saponina, facilita l'attivazione delle cellule del sistema immunitario innato, potenziando il grado della risposta immunitaria specifica contro la proteina S. I due componenti del vaccino inducono le risposte immunitarie dei linfociti B e dei linfociti T contro la proteina S, inclusi gli anticorpi neutralizzanti, che possono contribuire alla protezione contro COVID-19.

Efficacia clinica

Ciclo di vaccinazione primaria

L'efficacia clinica, la sicurezza e l'immunogenicità di Nuvaxovid sono state valutate in due studi cardine di Fase III controllati con placebo, lo Studio 1 (2019nCoV-301) condotto in Nord America e lo Studio 2 (2019nCoV-302) condotto nel Regno Unito, nonché in uno studio di Fase IIa/b, lo Studio 3 condotto in Sudafrica.

Studio 1 (2019nCoV-301)

Lo Studio 1 è stato uno studio multicentrico di Fase III, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, con uno studio principale sugli adulti condotto su partecipanti di età pari o superiore a 18 anni negli Stati Uniti e in Messico e un'estensione pediatrica svolta in partecipanti di età compresa tra 12 e 17 anni negli Stati Uniti.

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni

Al momento dell'arruolamento nello studio principale sugli adulti, i partecipanti sono stati stratificati per fasce d'età (18-64 anni e ≥ 65 anni) e assegnati alla somministrazione di Nuvaxovid o placebo in rapporto di 2:1. Lo studio ha escluso i partecipanti immunocompromessi in modo significativo a causa di malattia da immunodeficienza; in chemioterapia per neoplasia in atto; in terapia immunosoppressiva

cronica o che avevano ricevuto immunoglobuline oppure emoderivati nei 90 giorni precedenti; in stato di gravidanza o allattamento; o con pregressa diagnosi di COVID-19 confermata da esami di laboratorio. Sono stati inclusi partecipanti con comorbilità di base clinicamente stabili, oltre a partecipanti con infezione da HIV ben controllata.

L'arruolamento degli adulti si è concluso nel febbraio del 2021. I partecipanti sono stati seguiti fino a 24 mesi dopo la somministrazione della seconda dose per le valutazioni di sicurezza e di efficacia contro COVID-19. Dopo l'acquisizione di dati sulla sicurezza sufficienti a sostenere la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, i destinatari iniziali del placebo sono stati invitati a ricevere due iniezioni di Nuvaxovid a 21 giorni di distanza l'una dall'altra, mentre i destinatari iniziali di Nuvaxovid sono stati invitati a ricevere due iniezioni di placebo a 21 giorni di distanza ("crossover in cieco"). A tutti i partecipanti è stata offerta la possibilità di continuare a essere seguiti nello studio.

La popolazione per l'analisi di efficacia primaria (indicata come serie di analisi di efficacia in base al protocollo [PP-EFF]), composta da 24 784 partecipanti che avevano ricevuto due dosi di Nuvaxovid (n=16 898) o placebo (n=7 886) (Dose 1 al Giorno 0; Dose 2 al Giorno 21, con mediana di 21 giorni [IQR 21-23], range 20-60), non ha presentato deviazioni dal protocollo che comportassero l'esclusione dallo studio, né evidenze di infezione da SARS-CoV-2 fino a 7 giorni dopo la seconda dose.

I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e coloro che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi PP-EFF, l'età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid era di 47 anni (range: 18-95 anni); l'88% (n=14 908) aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni, mentre il 12% (n=1 990) aveva un'età pari o superiore a 65 anni; il 48% era di sesso femminile; il 94% proveniva dagli Stati Uniti e il 6% dal Messico; il 76% era bianco, l'11% nero o afro-americano, il 6% indiano d'America (compresi i nativi americani) o nativo dell'Alaska e il 4% era asiatico; il 22% era ispanico o latino. In 16 100 partecipanti (95%) era presente almeno una comorbilità preesistente o una caratteristica dello stile di vita associata a un aumento del rischio di COVID-19 in forma severa. Le comorbilità includevano: obesità (indice di massa corporea [IMC] $\geq 30 \text{ kg/m}^2$); malattia polmonare cronica; diabete mellito di tipo 2; malattia cardiovascolare; malattia renale cronica; o infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Altre caratteristiche ad alto rischio includevano un'età ≥ 65 anni (con o senza comorbilità) oppure un'età < 65 anni con comorbilità e/o condizioni di vita o di lavoro che prevedevano un'esposizione frequente nota a SARS-CoV-2 o ad ambienti densamente popolati.

I casi di COVID-19 sono stati confermati mediante reazione a catena della polimerasi (PCR) da un laboratorio centralizzato. L'efficacia del vaccino è riportata nella Tabella 2.

Tabella 2. Efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 confermata da test PCR con insorgenza a partire da 7 giorni dopo la seconda vaccinazione¹ - serie di analisi PP-EFF; studio 2019nCoV-301

Sottogruppo	Nuvaxovid			Placebo			% Efficacia del vaccino (IC al 95%)
	Partecipanti N	Casi di COVID-19 n (%) ²	Tasso di incidenza per anno per 1 000 persone ²	Partecipanti N	Casi di COVID-19 n (%) ³	Tasso di incidenza per anno per 1 000 persone ²	
Endpoint primario di efficacia							
Tutti i partecipanti	16 880	18 (0,1)	3,36	7 814	72 (0,9)	39,74	91,53% (83,31; 95,70) ^{3,4}

¹ Efficacia del vaccino (VE) valutata nei partecipanti senza deviazioni importanti dal protocollo, risultati sieronegativi (per SARS-CoV-2) al basale e attualmente senza infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio con insorgenza dei sintomi fino a 6 giorni dopo la seconda dose, e sottoposti al regime completo prescritto con il vaccino sperimentale.

² Tasso medio di incidenza della malattia per anno in 1 000 persone.

³ Dato basato sul modello lineare-logaritmico del tasso di incidenza di infezione da SARS-CoV-2 confermata da test PCR utilizzando la regressione di Poisson, con gruppo di trattamento e fasce d'età come effetti fissi e varianza di errore robusto, dove $VE = 100 \times (1 - \text{rischio relativo})$ (Zou 2004).

⁴ Criterio dell'endpoint primario di efficacia per il successo soddisfatto con un limite inferiore dell'intervallo di confidenza (LBCI) > 30% all'analisi di conferma primaria programmata.

L'efficacia del vaccino Nuvaxovid per la prevenzione dell'insorgenza di COVID-19 a partire da sette giorni dopo la Dose 2 è stata del 91,53% (IC al 95%, 83,31; 95,70). Nessun caso di COVID-19 in forma severa è stato segnalato tra i 16 880 partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid, rispetto a 4 casi di COVID-19 in forma severa segnalati tra gli 7 886 destinatari del placebo nella serie di analisi PP-EFF.

Le analisi per sottogruppi dell'endpoint primario di efficacia hanno mostrato stime di efficacia sovrapponibili per i partecipanti di sesso maschile e femminile e per i gruppi etnici, nonché tra i partecipanti con comorbilità mediche associate ad alto rischio di COVID-19 severa. Non sono state osservate differenze di rilievo nell'efficacia complessiva del vaccino tra i partecipanti a maggior rischio di COVID-19 severa, compresi coloro con 1 o più comorbilità che aumentano il rischio di COVID-19 severa (ad es., IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, malattia polmonare cronica, diabete mellito di tipo 2, malattia cardiovascolare e malattia renale cronica).

I risultati di efficacia rispecchiano l'arruolamento che si è svolto nel periodo in cui, nei due paesi (USA e Messico) in cui è stato condotto lo studio, circolavano prevalentemente ceppi classificati come varianti di preoccupazione o varianti sottoposte a monitoraggio. Il sequenziamento dei dati è stato disponibile per 70 dei 90 casi di endpoint (78%). Di questi, 54 su 70 (77%) sono stati identificati come varianti di preoccupazione o varianti sottoposte a monitoraggio. Le varianti di preoccupazione/sottoposte a monitoraggio più comuni identificate sono state Alfa con 52/90 casi (58%), Beta (2/90, 2%), Gamma (3/90, 3%), Iota con 9/90 casi (10%) ed Epsilon (19/90, 21%).

Efficacia negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

La valutazione dell'efficacia e dell'immunogenicità di Nuvaxovid in partecipanti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni si è svolta negli Stati Uniti nella parte di estensione pediatrica in corso dello studio multicentrico di Fase III, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo 2019nCoV-301. Un totale di 1 799 partecipanti, assegnati in rapporto di 2:1 a ricevere due dosi di Nuvaxovid (n=1 205) o placebo (n=594) mediante iniezione intramuscolare a 21 giorni di distanza l'una dall'altra, costituiva la popolazione per valutare l'efficacia secondo un'analisi Per Protocollo. I partecipanti con conferma di infezione o pregressa infezione dovuta a SARS-CoV-2 al momento della randomizzazione non sono stati inclusi nell'analisi di efficacia primaria.

L'arruolamento degli adolescenti si è concluso nel giugno 2021. I partecipanti sono stati seguiti fino a 24 mesi dopo la somministrazione della seconda dose per le valutazioni di sicurezza, efficacia e immunogenicità contro COVID-19. Dopo un periodo di follow-up di sicurezza di 60 giorni, i destinatari adolescenti iniziali del placebo sono stati invitati a ricevere due iniezioni di Nuvaxovid a 21 giorni di distanza l'una dall'altra, mentre i destinatari iniziali di Nuvaxovid sono stati invitati a ricevere due iniezioni di placebo a 21 giorni di distanza l'una dall'altra ("crossover in cieco"). A tutti i partecipanti è stata offerta la possibilità di continuare a essere seguiti nello studio.

La COVID-19 è stata definita come primo episodio di COVID-19 confermata da test PCR lieve, moderata o severa, con almeno uno o più dei sintomi predefiniti in ciascuna categoria di severità. La COVID-19 lieve è stata definita come febbre, tosse di nuova insorgenza o almeno 2 o più sintomi ulteriori di COVID-19.

Ci sono stati 20 casi di COVID-19 sintomatica lieve confermata da test PCR (Nuvaxovid, n=6 [0,5%]; placebo, n=14 [2,4%]), con una conseguente stima puntuale dell'efficacia del 79,5% (IC al 95%: 46,8%, 92,1%).

Al momento di questa analisi, la variante di preoccupazione (VOC) Delta (lignaggi B.1.617.2 e AY) era la variante predominante presente negli Stati Uniti e rappresentava tutti i casi per i quali sono disponibili i dati di sequenziamento (11/20, 55%).

Immunogenicità negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

Un'analisi della risposta anticorpale neutralizzante anti-SARS-CoV-2 14 giorni dopo la Dose 2 (Giorno 35) è stata condotta nei partecipanti adolescenti sieronegativi alla nucleoproteina (NP) anti-SARS-CoV-2 e PCR-negativi al basale. Le risposte anticorpali neutralizzanti sono state confrontate con quelle osservate nei partecipanti adulti sieronegativi/PCR-negativi di età compresa tra 18 e 25 anni dello studio principale sugli adulti (serie di analisi di immunogenicità in base al protocollo [PP-IMM]), come illustrato nella Tabella 3. La non-inferiorità richiedeva che fossero soddisfatti i tre criteri seguenti: limite inferiore dell'IC bilaterale al 95% per il rapporto della media geometrica dei titoli (GMT) (GMT 12-17 anni/GMT 18-25 anni) $> 0,67$; stima puntuale del rapporto delle GMT $\geq 0,82$; e limite inferiore dell'IC bilaterale al 95% per la differenza dei tassi di sieroconversione (SCR) (SCR 12-17 anni meno SCR 18-25 anni) $> -10\%$. Questi criteri di non-inferiorità sono stati soddisfatti.

Tabella 3: Rapporto corretto, complessivo e per gruppo di età, della media geometrica dei titoli anticorpali neutralizzanti dosati mediante test di microneutralizzazione per il virus SARS-CoV-2 S di tipo selvaggio al Giorno 35 (serie di analisi PP-IMM)¹

Test	Punto temporale	Estensione pediatrica (da 12 a 17 anni) N=390	Studio principale sugli adulti (da 18 a 25 anni) N=416	Da 12 a 17 anni rispetto a da 18 a 25 anni
		GMT IC al 95% ²	GMT IC al 95% ²	GMR IC al 95% ²
Microneutralizzazione (1/diluizione)	Giorno 35 (14 giorni dopo la Dose 2)	3 859,6 (3 422,8; 4 352,1)	2 633,6 (2 388,6; 2 903,6)	1,46 (1,25; 1,71) ³

Abbreviazioni: ANCOVA = analisi della covarianza; GMR = rapporto GMT, che è definito come il rapporto di 2 GMT per il confronto di 2 coorti di età; GMT = media geometrica dei titoli; IC = intervallo di confidenza; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; MN = microneutralizzazione; N = numero di partecipanti nella serie di analisi PP-IMM specifica per il test in ciascuna parte dello studio con dati di risposta non mancanti a ciascuna visita; PP-IMM = immunogenicità in base al protocollo; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta severa da coronavirus 2.

¹ La tabella include solamente i partecipanti nel gruppo di vaccino attivo.

² Per stimare il GMR, è stata eseguita un'ANCOVA con coorte di età come effetto principale e anticorpi neutralizzanti al test di MN al basale come covariata. I valori di risposta individuali registrati al di sotto dell'LLOQ sono stati impostati a metà dell'LLOQ.

³ Rappresenta popolazioni (n1, n2) definite come:

n1 = numero di partecipanti nello studio principale sugli adulti (da 18 a 25 anni) con risultato degli anticorpi neutralizzanti non mancante

n2 = numero di partecipanti nell'estensione pediatrica (da 12 a 17 anni) con risultato degli anticorpi neutralizzanti non mancante

Studio 2 (2019nCoV-302)

Lo Studio 2 era uno studio multicentrico di Fase III, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, condotto su partecipanti di età compresa tra 18 e 84 anni nel Regno Unito. Al momento dell'arruolamento, i partecipanti sono stati stratificati per fasce d'età (18-64 anni; 65-84 anni) per ricevere Nuvaxovid o placebo. Lo studio ha escluso i partecipanti immunocompromessi in modo significativo a causa di malattia da immunodeficienza; diagnosi oncologica o in terapia oncologica; malattia/disturbo autoimmune; in terapia immunosoppressiva cronica o che avevano ricevuto immunoglobuline oppure emoderivati nei 90 giorni precedenti; disturbo emorragico o uso continuo di anticoagulanti; anamnesi di reazioni allergiche e/o anafilassi; stato di gravidanza; o pregressa diagnosi di COVID-19 confermata in laboratorio. Sono stati inclusi i partecipanti con una malattia clinicamente stabile, definita come malattia che non ha richiesto modifiche della terapia né ricovero ospedaliero per aggravamento delle condizioni di salute durante le 4 settimane prima dell'arruolamento. Non sono stati esclusi dall'arruolamento i partecipanti con infezione nota stabile da HIV, virus dell'epatite C (HCV) o virus dell'epatite B (HBV).

L'arruolamento si è concluso nel novembre del 2020. I partecipanti sono stati seguiti fino a 12 mesi dopo il ciclo di vaccinazione primaria per le valutazioni di sicurezza ed efficacia contro COVID-19.

La serie di analisi di efficacia primaria (PP-EFF) è stata condotta su 13 971 partecipanti che hanno ricevuto due dosi di Nuvaxovid (n=6 979) o placebo (n=6 992) (Dose 1 il Giorno 0; Dose 2 a una mediana di 21 giorni (IQR 21-23), range 16-45) e non hanno presentato deviazioni dal protocollo che comportassero l'esclusione dallo studio, né evidenze di infezione da SARS-CoV-2 fino a 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose (Tabella 4).

I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e i partecipanti che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi PP-EFF, l'età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid era di 56,0 anni (range: 18-84 anni); il 72% (n=5 039) aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni, mentre il 28% (n=1 940) aveva un'età compresa tra 65 e 84 anni; il 49% era di sesso femminile; il 95% era bianco; il 3% era asiatico; <1% era costituito da più etnie, < 1% era nero o afro-americano; e < 1% era ispanico o latino; il 45% presentava almeno una comorbilità.

L'efficacia del vaccino Nuvaxovid nel prevenire l'insorgenza di COVID-19 a partire da 7 giorni dopo la dose 2 è stata dell'87,2% (IC al 95%: 78,1, 92,5). Non sono stati segnalati casi di COVID-19 severa nei 6 979 partecipanti trattati con Nuvaxovid rispetto ai 6 casi di COVID-19 severa segnalati nei 6 992 pazienti trattati con placebo nel set di analisi PP-EFF.

Tabella 4. Analisi di efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 confermata da test PCR con insorgenza almeno 7 giorni dopo la seconda vaccinazione - (popolazione PP-EFF) Studio 2 (2019nCoV-302)

Sottogruppo	Nuvaxovid			Placebo			% Efficacia del vaccino (IC al 95%)
	Partecipanti N	Casi di COVID-19 n (%)	Tasso di incidenza per anno per 1 000 persone ¹	Partecipanti N	Casi di COVID-19 n (%)	Tasso di incidenza per anno per 1 000 persone ¹	
Endpoint primario di efficacia							
Tutti i partecipanti	6 979	15 (0,2)	9,47	6 992	116 (1,7)	73,88	87,2% (78,1; 92,5) ^{2,3}
Analisi per sottogruppi dell'endpoint primario di efficacia							
Età da 18 a 64 anni	5 039	13 (0,3)	18,86	5 042	108 (2,1)	158,12	88,1% (79,7; 94,9) ²
Età da 65 a 84 anni	1 940	2 (0,1) ²	7,08	1 950	8 (0,4) ²	28,33	75,0% (-25,3; 97,4) ⁴

¹ Tasso medio di incidenza della malattia per anno in 1 000 persone.

² Dato basato sul modello lineare-logaritmico di occorrenza utilizzando la regressione di Poisson con funzione legame logaritmica, gruppo di trattamento e stratificazioni (fasce d'età e regione aggregata) come effetti fissi e varianza di errore robusto [Zou 2004].

³ Soddisfatto il criterio dell'endpoint primario di efficacia per il successo con un limite inferiore dell'intervallo di confidenza (LBCI) > 30%; efficacia confermata all'analisi *ad interim*.

⁴ Dato basato sul modello di Clopper-Pearson (dato il numero esiguo di eventi), IC al 95% calcolati utilizzando il metodo binomiale esatto di Clopper-Pearson aggiustato per il tempo totale di sorveglianza.

Questi risultati rispecchiano l'arruolamento che si è svolto nel periodo in cui, nel Regno Unito, circolava la variante B.1.1.7 (Alfa). L'identificazione della variante Alfa si è basata sulla mancata rilevazione del gene S bersaglio al test PCR. I dati disponibili hanno riguardato 118 dei 131 casi di endpoint (90%). Di questi, 80 su 118 (68%) sono stati identificati come variante Alfa, mentre gli altri casi sono stati classificati come non-Alfa.

Sottostudio sulla co-somministrazione di vaccini antinfluenzali stagionali autorizzati

Complessivamente 429 partecipanti sono stati vaccinati in concomitanza con vaccini antinfluenzali stagionali inattivati; 217 partecipanti del sottostudio hanno ricevuto Nuvaxovid e 212 hanno ricevuto il placebo. I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto

Nuvaxovid e i partecipanti che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi di immunogenicità secondo il protocollo (PP-IMM), l'età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid (n=190) era di 40 anni (range: 22-70 anni); il 94% (n=178) aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni, mentre il 6% (n=12) aveva un'età compresa tra 65 e 84 anni; il 43% era di sesso femminile; l'86% era bianco; il 14% era multietnico o appartenente a minoranze etniche; e il 27% presentava almeno una comorbilità. La somministrazione concomitante non ha comportato una variazione delle risposte immunitarie al vaccino antinfluenzale, misurate dal saggio di emoagglutinazione (HAI). È stata rilevata una riduzione del 30% della risposta anticorpale a Nuvaxovid, valutata da un saggio IgG anti-*spike* con tassi di sieroconversione simili a quelli dei partecipanti che non avevano ricevuto in concomitanza un vaccino antinfluenzale, vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8.

Studio 3 (2019nCoV-501)

Lo Studio 3 era uno studio multicentrico di Fase IIa/b, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, condotto su partecipanti HIV-negativi di età compresa tra 18 e 84 anni e su soggetti che vivono con HIV (PLWH) di età compresa tra 18 e 64 anni in Sudafrica. I soggetti PLWH erano clinicamente stabili (senza infezioni opportunistiche), in terapia antiretrovirale stabile e altamente attiva e con una carica virale di HIV-1 < 1 000 copie/mL.

L'arruolamento si è concluso nel novembre del 2020.

La serie di analisi di efficacia primaria (PP-EFF) è stata condotta su 2 769 partecipanti che hanno ricevuto due dosi di Nuvaxovid (n=1 413) o placebo (n=1 356), (Dose 1 il Giorno 0; Dose 2 il Giorno 21), non hanno presentato deviazioni dal protocollo che comportassero l'esclusione dallo studio, né evidenze di infezione da SARS-CoV-2 fino a 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose.

I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e i partecipanti che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi PP-EFF, l'età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid era di 28 anni (range: 18-84 anni); il 39% era di sesso femminile; il 94% era nero/afro-americano; il 5% era bianco; il 3% era composto da più etnie; l'1% era asiatico; il 2% era ispanico o latino e il 5,4% era HIV-positivo.

In totale sono stati registrati 168 casi sintomatici lievi, moderati o severi di COVID-19 tra tutti i partecipanti adulti, sieronegativi (al SARS-CoV-2) al basale, per l'analisi completa (serie di analisi PP-EFF) dell'endpoint primario di efficacia, di cui 57 (4,0%) si riferivano a Nuvaxovid e 111 (8,2%) al placebo. L'efficacia vaccinale risultante di Nuvaxovid è stata del 50,7% (IC al 95%:32,8; 63,9).

Questi risultati rispecchiano l'arruolamento che si è svolto nel periodo in cui, in Sudafrica, circolava la variante B.1.351 (Beta).

Dose di richiamo

Immunogenicità in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni

Studio 2019nCoV-101, Parte 2

La sicurezza e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Nuvaxovid sono state valutate in uno studio clinico di Fase II, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, che prevede la somministrazione di una singola dose di richiamo (Studio 2019nCoV-101, Parte 2) in partecipanti adulti sani di età compresa tra 18 e 84 anni, sieronegativi per SARS-CoV-2 al basale. Un totale di 254 partecipanti (serie di analisi completa) ha ricevuto due dosi di Nuvaxovid (0,5 mL, 5 microgrammi a distanza di 3 settimane) come ciclo di vaccinazione primaria. Un sottogruppo di 104 partecipanti ha ricevuto una dose di richiamo di Nuvaxovid circa 6 mesi dopo la Dose 2 del ciclo primario. Una singola dose di richiamo di Nuvaxovid ha prodotto un aumento di circa 84,8 volte dei livelli di anticorpi neutralizzanti, da un GMT di 68,3 prima del richiamo (Giorno 189) a un GMT di 5 834,3 dopo il richiamo (Giorno 217), e un aumento di circa 6,8 volte rispetto a un GMT di picco (14 giorni dopo la Dose 2) di 855,2.

Studio 2019nCoV-501

Nello Studio 3, uno studio di Fase IIa/b, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, la sicurezza e l'immunogenicità della dose di richiamo sono state valutate in partecipanti adulti sani, HIV-negativi, di età compresa tra 18 e 84 anni e in PLWH stabili dal punto di vista medico, di età compresa tra 18 e 64 anni che erano sieronegativi per SARS-CoV-2 al basale. Un totale di 1 169 partecipanti (serie di analisi PP-IMM) ha ricevuto una dose di richiamo di Nuvaxovid circa 6 mesi dopo il completamento della vaccinazione primaria con Nuvaxovid (Giorno 201). È stato dimostrato un aumento di circa 52,2 volte dei livelli di anticorpi neutralizzanti, da un GMT di 69 prima del richiamo (Giorno 201) a un GMT di 3 603 dopo il richiamo (Giorno 236), e un aumento di circa 5,2 volte rispetto a un GMT di picco (14 giorni dopo la Dose 2) di 690.

La sicurezza e l'immunogenicità di vaccini anti-COVID-19 somministrati come dosi di richiamo dopo il completamento di un ciclo di vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato sono state valutate in uno studio indipendente nel Regno Unito.

La sperimentazione multicentrica indipendente, di Fase II, randomizzata, controllata, avviata dallo sperimentatore (CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) ha esaminato l'immunogenicità di un richiamo in adulti di età pari o superiore a 30 anni con anamnesi negativa per infezione da SARS-CoV-2 confermata da esami di laboratorio. Nuvaxovid è stato somministrato almeno 70 giorni dopo il completamento di un ciclo di vaccinazione primaria con ChAdOx1 nCov-19 (Oxford–AstraZeneca) o almeno 84 giorni dopo il completamento di un ciclo di vaccinazione primaria con BNT162b2 (Pfizer–BioNTech). I titoli degli anticorpi neutralizzanti misurati mediante test wild-type sono stati valutati 28 giorni dopo la dose di richiamo. Nel gruppo assegnato a ricevere Nuvaxovid, 115 partecipanti hanno ricevuto un ciclo primario a due dosi di ChAdOx1 nCov-19 e 114 partecipanti hanno ricevuto un ciclo primario a due dosi di BNT162b2 prima della somministrazione di una singola dose di richiamo (0,5 mL) di Nuvaxovid. Nuvaxovid ha dimostrato di indurre una risposta di richiamo a prescindere dal vaccino impiegato per la vaccinazione primaria.

Dose di richiamo negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

L'efficacia delle dosi di richiamo di Nuvaxovid negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni viene dedotta dai dati raccolti per le dosi di richiamo del vaccino negli adulti degli studi 2019nCoV-101 e 2019nCoV-501, in quanto Nuvaxovid ha dimostrato di indurre una risposta immunitaria e un'efficacia comparabili dopo il ciclo di vaccinazione primaria negli adolescenti quanto negli adulti, e la capacità di potenziare la risposta immunitaria indotta dal vaccino è stata dimostrata negli adulti.

Popolazione anziana

Nuvaxovid è stato valutato in soggetti di età pari o superiore a 18 anni. L'efficacia di Nuvaxovid è risultata costante tra i soggetti anziani (≥ 65 anni) e i soggetti più giovani (18-64 anni) per il ciclo di vaccinazione primaria.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Genotossicità e cancerogenicità

Sono stati condotti studi di genotossicità *in vitro* sull'adiuvante Matrix-M. L'adiuvante si è dimostrato non genotossico. Non sono stati eseguiti studi di cancerogenicità. Non si prevede cancerogenicità.

Tossicità riproduttiva

Uno studio di tossicità riproduttiva e dello sviluppo è stato condotto su ratti femmina a cui sono state somministrate quattro dosi intramuscolari (due prima dell'accoppiamento; due durante la gestazione) di 5 microgrammi di proteina rS di SARS-CoV-2 (una quantità circa 200 volte superiore rispetto alla dose umana di 5 microgrammi su base adattata per peso), con 10 microgrammi di adiuvante Matrix-M (una quantità circa 40 volte superiore rispetto alla dose umana di 50 microgrammi su base adattata per peso). Non sono stati osservati effetti avversi correlati al vaccino su fertilità, gravidanza/allattamento, o sviluppo embrionale/fetale e della prole fino al 21° giorno post-natale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio idrogeno fosfato eptaidrato
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Sodio idrossido (per l' adeguamento del pH)
Acido cloridrico (per l' adeguamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

Adiuvante (Matrix-M)

Colesterolo
Fosfatidilcolina (incluso α -tocoferolo tutto racemico)
Potassio diidrogeno fosfato
Potassio cloruro
Disodio idrogeno fosfato diidrato
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante: vedere anche paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

9 mesi alla temperatura di 2 °C – 8 °C, protetto dalla luce.

Il flaconcino di Nuvaxovid chiuso si è dimostrato stabile fino a 12 ore a 25 °C. La temperatura di 25 °C non è la condizione di conservazione o spedizione raccomandata ma può orientare le decisioni per l'uso in caso di escursioni termiche temporanee durante i 9 mesi di conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Flaconcino perforato

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 12 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C o per 6 ore a temperatura ambiente (massimo 25 °C) dal momento della prima perforazione con l'ago alla somministrazione.

Dal punto di vista microbiologico, dopo la prima apertura (prima perforazione con l'ago), il vaccino deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui non venga utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utente e non devono superare le 12 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C o per 6 ore a temperatura ambiente (massimo 25 °C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino multidose

Flaconcino da 5 dosi

2,5 mL di dispersione in un flaconcino (vetro di Tipo I) con tappo (gomma bromobutilica) e sigillo in alluminio con cappuccio a strappo di plastica blu.

Ogni flaconcino contiene 5 dosi da 0,5 mL

Confezione: 2 flaconcini multidose o 10 flaconcini multidose

Flaconcino da 10 dosi

5 mL di dispersione in un flaconcino (vetro di Tipo I) con tappo (gomma bromobutilica) e sigillo in alluminio con cappuccio a strappo di plastica blu.

Ogni flaconcino contiene 10 dosi da 0,5 mL

Confezione: 2 flaconcini multidose o 10 flaconcini multidose

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Questo vaccino deve essere manipolato da un operatore sanitario con tecniche asettiche per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Preparazione per l'uso

- Il vaccino viene fornito pronto per l'uso.
- Il flaconcino chiuso deve essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C
- e tenuto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

- Immediatamente prima dell'uso, estrarre il flaoncino di vaccino dalla scatola conservata in frigorifero.
- Registrare la data e l'ora di smaltimento sull'etichetta del flaoncino. Usare entro 12 ore dalla prima perforazione.

Ispezione del flaoncino

- Far roteare delicatamente il flaoncino multidose prima del prelievo di una dose e tra un prelievo e l'altro. Non agitare.
- Ogni flaoncino multidose contiene una dispersione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il contenuto del flaoncino per escludere la presenza di particolato visibile e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.

Somministrazione del vaccino

- Ogni flaoncino contiene una quantità in eccesso per garantire il prelievo di un massimo di 5 dosi (flaoncino da 2,5 mL) o 10 dosi da 0,5 mL ciascuna (flaoncino da 5 mL).
- Ogni dose da 0,5 mL viene aspirata in una siringa sterile attraverso un ago sterile per la somministrazione tramite iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.
 - Il vaccino non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.
 - Non accumulare il vaccino in eccesso da più flaoncini.

Conservazione dopo la prima perforazione con ago

- Conservare il flaoncino aperto a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 12 ore o a temperatura ambiente (massimo 25 °C) per un massimo di 6 ore dopo la prima perforazione, vedere paragrafo 6.3.

Eliminazione

- Eliminare il vaccino se non viene utilizzato entro 12 ore se conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o per 6 ore se conservato a temperatura ambiente dopo la prima perforazione del flaoncino, vedere paragrafo 6.3.

Smaltimento

- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

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

- | | |
|------------------|--|
| EU/1/21/1618/001 | 10 flaoncini multidose (10 dosi per flaoncino) |
| EU/1/21/1618/002 | 10 flaoncini multidose (5 dosi per flaoncino) |
| EU/1/21/1618/003 | 2 flaoncini multidose (10 dosi per flaoncino) |

EU/1/21/1618/004 2 flaconcini multidose (5 dosi per flaconcino)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 dicembre 2021

Data del rinnovo più recente: 03 ottobre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

▼ 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

Nuvaxovid XBB.1.5 dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcini monodose o flaconcini multidose.

Un flaconcino monodose contiene 1 dose da 0,5 mL, vedere paragrafo 6.5.

Un flaconcino multidose contiene 5 dosi da 0,5 mL per flaconcino, vedere paragrafo 6.5.

Una dose (0,5 mL) contiene 5 microgrammi della proteina *spike** di SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) con adiuvante Matrix-M.

L'adiuvante Matrix-M contiene per ogni dose da 0,5 mL: frazione A (42,5 microgrammi) e frazione C (7,5 microgrammi) di estratto di *Quillaja saponaria* Molina.

*Prodotta mediante tecnologia del DNA ricombinante con sistema di espressione di baculovirus in una linea cellulare di insetto derivata da cellule Sf9 della specie *Spodoptera frugiperda*.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per preparazione iniettabile (iniezione).

Dispersione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente (pH 7,2).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nuvaxovid XBB.1.5 è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Nuvaxovid XBB.1.5 viene somministrato per via intramuscolare in dose singola (0,5 mL) a soggetti di età pari o superiore a 12 anni, indipendentemente dal precedente stato vaccinale.

Nei soggetti che sono stati precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Nuvaxovid XBB.1.5 deve essere somministrato almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

Soggetti immunocompromessi

Dosi aggiuntive possono essere somministrate a soggetti gravemente immunocompromessi in conformità con le raccomandazioni nazionali, vedere paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Nuvaxovid XBB.1.5 nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Popolazione anziana

Non è richiesto alcun adeguamento della dose nei soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni.

Modo di somministrazione

Nuvaxovid XBB.1.5 viene somministrato esclusivamente mediante iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.

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

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

Per le precauzioni da adottare 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.

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.

Raccomandazioni generali

Ipersensibilità e anafilassi

Sono stati segnalati eventi di anafilassi con Nuvaxovid. In caso di reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino devono essere sempre prontamente disponibili un trattamento e una supervisione medica adeguati.

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. A coloro che hanno manifestato anafilassi a una precedente dose di Nuvaxovid non deve essere somministrata un'ulteriore dose del vaccino.

Miocardite e pericardite

A seguito della vaccinazione con Nuvaxovid si riscontra un aumento del rischio di miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi a distanza di pochi giorni dalla vaccinazione e si sono manifestate principalmente entro 14 giorni, vedere paragrafo 4.8.

I dati disponibili suggeriscono che il decorso della miocardite e della pericardite a seguito della vaccinazione non è diverso da quello della miocardite e della pericardite in generale.

Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di miocardite e pericardite. Ai vaccinati (compresi i genitori o le persone che prestano assistenza) deve essere indicato di rivolgersi immediatamente a un medico se sviluppano sintomi indicativi di miocardite o pericardite come dolore toracico (acuto e persistente), respiro affannoso o palpazioni a seguito della vaccinazione.

Gli operatori sanitari devono consultare le linee guida e/o degli specialisti per la diagnosi e il trattamento di questa condizione.

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'注射 con ago. È importante che vengano adottate precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattia febbrale acuta severa o da infezione acuta. La presenza di un'infezione lieve e/o di febbre di lieve entità non deve comportare il rinvio della vaccinazione.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per le altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti in terapia anticoagulante o che presentano trombocitopenia o disturbi della coagulazione (come l'emofilia), poiché, a seguito di una somministrazione per via intramuscolare, in questi soggetti possono verificarsi eventi di sanguinamento o lividura.

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino sono state valutate in un numero limitato di soggetti immunocompromessi. L'efficacia di Nuvaxovid XBB.1.5 potrebbe essere inferiore nei soggetti immunodepressi.

Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota, in quanto ancora in via di determinazione nelle sperimentazioni cliniche in corso.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la vaccinazione. Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Nuvaxovid XBB.1.5 potrebbe non proteggere tutti i soggetti vaccinati.

Eccipienti

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Potassio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per dose, cioè essenzialmente "senza potassio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione

La co-somministrazione di Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) con vaccini antinfluenzali inattivati è stata valutata in un numero limitato di partecipanti a un sottostudio esplorativo di una sperimentazione clinica, vedere paragrafo 4.8 e paragrafo 5.1.

La risposta anticorpale a SARS-CoV-2 è stata inferiore quando Nuvaxovid è stato somministrato in concomitanza con un vaccino antinfluenzale inattivato. La rilevanza clinica di questo dato non è nota.

La somministrazione concomitante di Nuvaxovid XBB.1.5 con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all’uso di Nuvaxovid in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo postnatale, vedere paragrafo 5.3.

La somministrazione di Nuvaxovid XBB.1.5 in gravidanza deve essere considerata solo quando i potenziali benefici superano i potenziali rischi per la madre e per il feto.

Allattamento

Non è noto se Nuvaxovid XBB.1.5 sia escreto nel latte materno umano.

Non si ritiene che Nuvaxovid XBB.1.5 possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l’esposizione sistematica a Nuvaxovid XBB.1.5 di donne che allattano è trascurabile.

Fertilità

Gli studi 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

Nuvaxovid XBB.1.5 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono condizionare in modo temporaneo la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan)

Riassunto del profilo di sicurezza dopo il ciclo di vaccinazione primaria

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni

Le reazioni avverse più frequenti dopo la somministrazione di una dose di Nuvaxovid nell’ambito della vaccinazione primaria sono state: dolorabilità in sede di iniezione (75%), dolore in sede di iniezione (62%), stanchezza (53%), mialgia (51%), cefalea (50%), malessere (41%), artralgia (24%) e nausea o vomito (14%). Le reazioni avverse sono state generalmente di severità da lieve a moderata, con una durata media inferiore o uguale a 2 giorni per gli eventi localizzati, e inferiore o uguale a 1 giorno per gli eventi sistematici dopo la vaccinazione.

Complessivamente, è stata osservata un’incidenza più elevata di reazioni avverse nei gruppi di soggetti più giovani: tra gli adulti di età compresa tra 18 e meno di 65 anni rispetto ai soggetti di età pari o superiore a 65 anni.

Reazioni avverse di tipo locale e sistematico sono state segnalate con maggiore frequenza dopo la seconda dose rispetto alla prima.

A seguito della somministrazione concomitante con il vaccino antinfluenzale stagionale, sono state osservate frequenze più elevate di reazioni avverse locali in sede di iniezione di Nuvaxovid (70,1% dopo la dose 1 e 85,0% dopo la dose 2) e reazioni avverse sistemiche (60,1% dopo la dose 1 e 69,7% dopo la dose 2).

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

La sicurezza di Nuvaxovid negli adolescenti è stata valutata in un'analisi *ad interim* della parte di estensione pediatrica di uno studio in corso multicentrico di Fase III, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo (Studio 2019nCoV-301). Sono stati raccolti dati sulla sicurezza relativi a 2 232 partecipanti statunitensi di età compresa tra 12 e 17 anni, con e senza evidenza di precedente infezione da SARS CoV-2, che hanno ricevuto almeno una dose di Nuvaxovid (n=1 487) o placebo (n=745). Le caratteristiche demografiche erano simili tra i partecipanti che avevano ricevuto Nuvaxovid e coloro che avevano ricevuto il placebo.

Le reazioni avverse più frequenti sono state dolorabilità in sede di iniezione (71%), dolore in sede di iniezione (67%), cefalea (63%), mialgia (57%), stanchezza (54%), malessere (43%), nausea o vomito (23%), artralgia (19%) e piressia (17%). La febbre è stata osservata più frequentemente negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni rispetto agli adulti, con una frequenza che è risultata molto comune negli adolescenti dopo la seconda dose. Le reazioni avverse sono state generalmente di severità da lieve a moderata, con una durata media inferiore o uguale a 2 giorni per gli eventi localizzati e inferiore o uguale a 1 giorno per gli eventi sistematici dopo la vaccinazione.

Riassunto del profilo di sicurezza dopo la dose di richiamo

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni

Le reazioni avverse più frequenti segnalate in seguito alla ricezione di una dose di richiamo di Nuvaxovid dopo la vaccinazione primaria a due dosi sono state dolorabilità in sede di iniezione (73%), dolore in sede di iniezione (61%), stanchezza (53%), dolore muscolare (52%), cefalea (46%), malessere (41%) e dolore articolare (26%).

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

La sicurezza di una dose di richiamo di Nuvaxovid è stata valutata in un'analisi *ad interim* di uno studio clinico in corso di Fase III (Studio 2019nCoV-301). Un totale di 1 499 partecipanti ha ricevuto una dose di richiamo circa 9 mesi dopo aver ricevuto la Dose 2 del ciclo di vaccinazione primaria. Un sottogruppo di 220 partecipanti che ha ricevuto la dose di richiamo è stato valutato per reazioni avverse sollecitate entro 7 giorni dalla dose di richiamo (serie di analisi di sicurezza *ad hoc* della dose di richiamo). Tra questi, 190 hanno completato il diario elettronico.

Frequenza e grado delle reazioni avverse sollecitate sono stati maggiori negli adolescenti rispetto agli adulti. Le reazioni avverse sollecitate più frequenti sono state dolorabilità in sede di iniezione (72%), cefalea (68%), stanchezza (66%), dolore in sede di iniezione (64%), dolore muscolare (62%), malessere (47%) e nausea/vomito (26%), con una durata media di 1-2 giorni dopo la vaccinazione. Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza tra i partecipanti dal momento della somministrazione della dose di richiamo fino a 28 giorni dopo la somministrazione.

Nuvaxovid XBB.1.5 (Nuvaxovid adattato a Omicron)

La sicurezza di Nuvaxovid XBB.1.5 si deduce dai dati di sicurezza del vaccino Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) e dai dati di sicurezza del vaccino adattato Omicron BA.5.

Una dose di richiamo dei vaccini monovalenti Omicron BA.5 e bivalenti originale/Omicron BA.5 di Nuvaxovid è stata valutata in uno studio di fase 3 in corso su partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (2019nCoV-311 Parte 2). In questo studio, 251 partecipanti hanno ricevuto una dose di

richiamo di Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan), 254 hanno ricevuto una dose di richiamo monovalente di Omicron BA.5 e 259 partecipanti hanno ricevuto una dose di richiamo bivalente di Nuvaxovid originale/Omicron BA.5. Il tempo mediano di follow-up dalla vaccinazione di richiamo iniziale è stato di 48 giorni fino alla data di cutoff dei dati del 31 maggio 2023.

Il profilo di sicurezza complessivo per le dosi di richiamo di Nuvaxovid monovalente Omicron BA.5 era simile a quello osservato dopo la dose di richiamo di Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan). Le reazioni avverse più frequenti sono state dolorabilità in sede di iniezione (>50%), dolore in sede di iniezione (>30%), stanchezza (>30%), cefalea (>20%), mialgia (>20%) e malessere (>10%). Non sono state identificate nuove reazioni avverse per le dosi di richiamo di Nuvaxovid monovalente Omicron BA.5. Nella Parte 2 dello studio 2019nCoV-311 la frequenza degli eventi di reattogenicità locali e sistemicici è stata maggiore nelle donne rispetto agli uomini, per tutti i costrutti vaccinali che sono stati testati.

Tabella delle reazioni avverse

Salvo diversa indicazione, le categorie di frequenza si basano sulla sicurezza di Nuvaxovid valutata in 5 studi clinici con un totale di 30 070 partecipanti di età pari o superiore a 18 anni che hanno ricevuto almeno una dose del ciclo primario a due dosi di Nuvaxovid (la durata mediana del follow-up è stata di 84 giorni dopo la dose 2) e uno studio clinico in cui 13 354 partecipanti hanno ricevuto una dose di richiamo del vaccino almeno 6 mesi dopo il ciclo primario a due dosi (mediana di 11 mesi tra il completamento del ciclo primario e la dose di richiamo).

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito secondo le seguenti categorie di frequenza:

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).

In ciascun gruppo di frequenze, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Reazioni avverse negli studi clinici con Nuvaxovid e nell'esperienza post-autorizzazione in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1\,000, < 1/100$)	Raro (da $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Linfoadenopatia		
Disturbi del sistema immunitario					Anafilassi
Patologie del sistema nervoso	Cefalea				Parestesia Ipoestesia
Patologie cardiache					Miocardite Pericardite
Patologie vascolari			Ipertensione ^d		
Patologie gastrointestinali	Nausea o vomito ^a				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea Eritema Prurito Orticaria		

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia ^a Artralgia ^a				
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolorabilità in sede di iniezione ^a Dolore in sede di iniezione ^a Stanchezza ^a Malessere ^{a,b}	Arrossamento in sede di iniezione ^{a,c} Tumefazione in sede di iniezione ^a Piressia ^e Dolore a un arto	Prurito in sede di iniezione Brividi	Calore in sede di iniezione	

a Questi eventi sono stati osservati con una frequenza maggiore dopo la seconda dose.

b In questo termine sono stati inclusi anche eventi segnalati come malattia simil-influenzale

c Questo termine comprende sia l'arrossamento in sede di iniezione sia l'eritema in sede di iniezione (comune).

d Non sono stati segnalati casi di ipertensione negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni dello studio clinico.

e La piressia è stata osservata più frequentemente negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni rispetto agli adulti, con una frequenza che è risultata molto comune negli adolescenti dopo la seconda dose.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nel corso di tutte le sperimentazioni cliniche, dopo il vaccino è stato osservato un aumento dell'incidenza di ipertensione (n=46; 1,0%) rispetto al placebo (n=22; 0,6%) tra gli adulti più anziani nei 3 giorni successivi alla vaccinazione.

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 sono stati segnalati casi di sovradosaggio. 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: vaccino, subunità proteica, codice ATC: J07BN04

Meccanismo d'azione

Nuvaxovid XBB.1.5 è composto dalla proteina *spike* (S) ricombinante di SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 purificata a lunghezza completa e stabilizzata nella conformazione di pre-fusione. L'aggiunta dell'adiuvante Matrix-M, a base di saponina, facilita l'attivazione delle cellule del sistema immunitario innato, potenziando il grado della risposta immunitaria specifica contro la proteina S. I due componenti del vaccino inducono le risposte immunitarie dei linfociti B e dei linfociti T contro la proteina S, inclusi gli anticorpi neutralizzanti, che possono contribuire alla protezione contro COVID-19.

Nuvaxovid XBB.1.5 (Nuvaxovid adattato a Omicron)

L'efficacia di Nuvaxovid XBB.1.5 si deduce dai dati di efficacia del vaccino Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) e dai dati di immunogenicità del vaccino adattato del ceppo Omicron BA.5.

Nello studio 2019nCoV-311 Parte 2, un totale di 694 partecipanti di età pari o superiore a 18 anni, che sono stati valutati per l'immunogenicità e avevano precedentemente ricevuto 3 o più dosi del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 o del vaccino Moderna COVID-19, hanno ricevuto 1 dei seguenti vaccini come dose di richiamo: Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan), vaccino monovalente Nuvaxovid (Omicron BA.5) o vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5). Le dosi di richiamo sono state somministrate rispettivamente a una mediana di 11-13 mesi dopo l'ultima vaccinazione. I GMR e i tassi di risposta sierologica sono stati valutati 1 mese dopo la vaccinazione.

L'obiettivo primario dello studio era dimostrare la superiorità rispetto al livello del titolo anticorpale neutralizzante lo pseudovirus (ID_{50}) e la non inferiorità rispetto al tasso di sierorisposta della risposta immunitaria anti-Omicron BA.5 indotta da una dose del vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5) relativamente alla risposta suscitata da una dose di Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) e valutare la non inferiorità rispetto al livello di ID_{50} per il ceppo SAR-CoV-2 originale per il vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5) rispetto a Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan).

È stata dimostrata la superiorità dell'anti-Omicron BA.5 ID_{50} per il vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5) rispetto a Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan), poiché il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per GMR era >1 . La non inferiorità dell'anti-originale ID_{50} per il vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5) rispetto a Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) è stata soddisfatta, poiché il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per GMR era $>0,67$.

La non inferiorità del tasso di risposta sierologica alla variante Omicron BA.5 per il vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5) rispetto a Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) è stata soddisfatta poiché il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per la differenza nelle percentuali di partecipanti con risposta sierologica è stata $>-5\%$. Per maggiori dettagli, vedere la Tabella 2.

Le analisi esplorative di immunogenicità hanno incluso una valutazione del rapporto ID_{50} GMT e della differenza nei tassi di sierorisposta per il vaccino monovalente Nuvaxovid Omicron BA.5 rispetto a Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan). Il rapporto GMT successivo alla dose di richiamo con il vaccino monovalente Nuvaxovid Omicron BA.5 rispetto alla dose di richiamo di Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) è stato di 2,5 (IC al 95% a due code: 2,10; 2,94). La differenza nei tassi di risposta sierologica tra la dose di richiamo con il vaccino monovalente Nuvaxovid Omicron BA.5 e la dose di richiamo con Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) è stata del 33,2% (IC a due code al 95%: 25,4%; 40,7%). Sebbene non siano state valutate formalmente, queste risposte avrebbero soddisfatto i tre criteri di successo dello studio.

Tabella 2: Titoli anticorpali neutralizzanti lo pseudovirus Omicron BA.5 e Wuhan (ID₅₀) e tassi di risposta sierologica dopo la vaccinazione di richiamo con vaccino monovalente BA.5 di Nuvaxovid, Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) e Nuvaxovid bivalente originale/Omicron BA. 5 – Sottoinsieme del test di neutralizzazione degli pseudovirus PP; Studio 2019nCoV-311 Parte 2

Parametri	Partecipanti ≥ 18 anni			Bivalente vs. originale, soddisfacimento del test di ipotesi	Monovalente Omicron BA.5 vs. originale	Monovalente Omicron BA.5 vs. bivalente			
	Nuvaxovid monovalente Omicron BA.5	Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan)	Nuvaxovid bivalente originale/Omicron BA.5						
Neutralizzazione degli pseudovirus di Omicron BA.5									
Basale¹									
n1	236	227	231						
GMT (ID ₅₀)	348,4	326,6	293,3						
IC 95% ²	283,9; 427,6	260,0; 410,4	237,3; 362,6						
Giorno 28									
n1	235	227	231	GMTR , LB di IC al 95% $>1,0$ criterio di superiorità					
GMT aggiustato ³	1 279,1	515,1	1 017,8	2,0 SÌ	2,5 NT	1,3 NT			
IC 95% ²	1 119,7; 1 461,1	450,4; 589,0	891,0; 1 162,6	1,69; 2,33	2,10; 2,94	1,06; 1,50			
GMFR riferito al Giorno 0	4,4	1,8	3,6						
IC 95% ²	3,8; 5,1	1,6; 2,0	3,2; 4,2	Differenza nel SRR ⁶ LB dell'IC 95% $>-5\%$ criterio di non inferiorità					
Aumento del SRR ≥ 4 volte, ⁴ n3/n2 (%)	107/235 (45,5)	28/227 (12,3)	92/231 (39,8)	27,5 SÌ	33,2 NT	5,7 NT			
IC 95% ⁵	39,0; 52,1	8,4; 17,3	33,5; 46,5	19,8; 35,0	25,4; 40,7	-3,3; 14,6			
Neutralizzazione dello pseudovirus ancestrale (Wuhan)									
Basale¹									
n1	236	227	230						
GMT (ID ₅₀)	1 355,4	1 259,7	1 222,1						
IC 95% ²	1 141,7; 1 609,2	1 044,1; 1 519,8	1 024,5; 1 457,9						
Giorno 28									
n1	236	227	231	GMTR LB di IC al 95% $>0,67$ criterio di non inferiorità					
GMT aggiustato ³	2 010,2	2 205,6	2 211,1	1,0 SÌ	0,9	0,9			
IC 95% ²	1 766,6; 2 310,1	1 926,4; 2 525,1	1 932,9; 2 529,3	0,84; 1,20	0,78; 1,08	0,77; 1,09			

GMFR riferito al giorno 0	1,6	1,9	1,9			
IC 95% ²	1,4; 1,9	1,6; 2,1	1,6; 2,2	Differenza nel SRR ⁶		
Aumento del SRR ≥ 4 volte, ⁴ n3/n2 (%)	53/236 (22,5)	52/227 (22,9)	54/230 (23,5)	0,6	-0,4	-1,0
IC 95% ⁵	17,3; 28,3	17,6; 28,9	18,2; 29,5	-7,2; 8,3	-8,1; 7,2	-8,7; 6,6

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMFR = aumento della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; GMTR = rapporto della media geometrica dei titoli anticorpali; ID₅₀ = diluizione inibitoria al 50%; LB = limite inferiore; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; n1 = numero di partecipanti al set di analisi PP-IMM specifico per il test impostato all'interno di ciascuna visita con dati non mancanti; n2 = numero di partecipanti al set di analisi PP-IMM specifico per il test con dati non mancanti sia il Giorno 0 che il Giorno 28; n3 = numero di partecipanti che hanno riportato un aumento ≥ 4 volte con percentuali calcolate sulla base di n2 come denominatore; NT = non testato; PP-IMM = immunogenicità per protocollo; SRR = tasso di sierorisposta.

¹ Il basale è stato definito come l'ultima valutazione non mancante prima della vaccinazione di richiamo.

² L'IC al 95% per GMT e GMFR è stato calcolato in base alla distribuzione t dei valori trasformati in logaritmo e, quindi trasformati nuovamente nella scala originale per la presentazione.

³ È stata eseguita un'ANCOVA con il gruppo vaccinale e la fascia di età (18-54; ≥ 55 anni) come effetti fissi e il valore basale (Giorno 0) come covariata, includendo tutti i gruppi vaccinali per stimare il GMT aggiustato per tutti i gruppi vaccinali. Ogni confronto a coppie includeva i dati di due gruppi solo per stimare il GMTR aggiustato tra i due gruppi di vaccini. La differenza media tra i gruppi vaccinali e i corrispondenti limiti dell'IC è stata quindi aumentata esponenzialmente per ottenere il rapporto GMT ID₅₀ e i corrispondenti IC al 95%.

⁴ L'SRR è stato definito come percentuale di partecipanti a ciascuna visita post-vaccinazione con un aumento del titolo ≥ 4 volte del livello ID₅₀ rispetto al basale se il valore basale è uguale o superiore al LLOQ o ≥ 4 volte il LLOQ se il valore basale è inferiore al LLOQ e calcolato in base a n2 come denominatore.

⁵ L'IC al 95% per l'SRR è stato calcolato utilizzando il metodo Clopper-Pearson.

⁶ L'IC al 95% per la differenza nell'SRR è stato calcolato in base al metodo di Miettinen e Nurminen.

Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan)

Efficacia clinica

Ciclo di vaccinazione primaria

L'efficacia clinica, la sicurezza e l'immunogenicità di Nuvaxovid sono state valutate in due studi cardine di Fase III controllati con placebo, lo Studio 1 (2019nCoV-301) condotto in Nord America e lo Studio 2 (2019nCoV-302) condotto nel Regno Unito, nonché in uno studio di Fase IIa/b, lo Studio 3 condotto in Sudafrica.

Studio 1 (2019nCoV-301)

Lo Studio 1 è stato uno studio multicentrico di Fase III, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, con uno studio principale sugli adulti condotto su partecipanti di età pari o superiore a 18 anni negli Stati Uniti e in Messico e un'estensione pediatrica svolta in partecipanti di età compresa tra 12 e 17 anni negli Stati Uniti.

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni

Al momento dell'arruolamento nello studio principale sugli adulti, i partecipanti sono stati stratificati per fasce d'età (18-64 anni e ≥ 65 anni) e assegnati alla somministrazione di Nuvaxovid o placebo in rapporto di 2:1. Lo studio ha escluso i partecipanti immunocompromessi in modo significativo a causa di malattia da immunodeficienza; in chemioterapia per neoplasia in atto; in terapia immunosoppressiva cronica o che avevano ricevuto immunoglobuline oppure emoderivati nei 90 giorni precedenti; in stato di gravidanza o allattamento; o con pregressa diagnosi di COVID-19 confermata da esami di laboratorio. Sono stati inclusi partecipanti con comorbilità di base clinicamente stabili, oltre a partecipanti con infezione da HIV ben controllata.

L'arruolamento degli adulti si è concluso nel febbraio del 2021. I partecipanti sono stati seguiti fino a 24 mesi dopo la somministrazione della seconda dose per le valutazioni di sicurezza e di efficacia

contro COVID-19. Dopo l'acquisizione di dati sulla sicurezza sufficienti a sostenere la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, i destinatari iniziali del placebo sono stati invitati a ricevere due iniezioni di Nuvaxovid a 21 giorni di distanza l'una dall'altra, mentre i destinatari iniziali di Nuvaxovid sono stati invitati a ricevere due iniezioni di placebo a 21 giorni di distanza (“crossover in cieco”). A tutti i partecipanti è stata offerta la possibilità di continuare a essere seguiti nello studio.

La popolazione per l'analisi di efficacia primaria (indicata come serie di analisi di efficacia in base al protocollo [PP-EFF]), composta da 24 784 partecipanti che avevano ricevuto due dosi di Nuvaxovid (n=16 898) o placebo (n=7 886) (Dose 1 al Giorno 0; Dose 2 al Giorno 21, con mediana di 21 giorni [IQR 21-23], range 20-60), non ha presentato deviazioni dal protocollo che comportassero l'esclusione dallo studio, né evidenze di infezione da SARS-CoV-2 fino a 7 giorni dopo la seconda dose.

I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e coloro che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi PP-EFF, l'età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid era di 47 anni (range: 18-95 anni); l'88% (n=14 908) aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni, mentre il 12% (n=1 990) aveva un'età pari o superiore a 65 anni; il 48% era di sesso femminile; il 94% proveniva dagli Stati Uniti e il 6% dal Messico; il 76% era bianco, l'11% nero o afro-americano, il 6% indiano d'America (compresi i nativi americani) o nativo dell'Alaska e il 4% era asiatico; il 22% era ispanico o latino. In 16 100 partecipanti (95%) era presente almeno una comorbilità preesistente o una caratteristica dello stile di vita associata a un aumento del rischio di COVID-19 in forma severa. Le comorbilità includevano: obesità (indice di massa corporea [IMC] $\geq 30 \text{ kg/m}^2$); malattia polmonare cronica; diabete mellito di tipo 2; malattia cardiovascolare; malattia renale cronica; o infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Altre caratteristiche ad alto rischio includevano un'età ≥ 65 anni (con o senza comorbilità) oppure un'età < 65 anni con comorbilità e/o condizioni di vita o di lavoro che prevedevano un'esposizione frequente nota a SARS-CoV-2 o ad ambienti densamente popolati.

I casi di COVID-19 sono stati confermati mediante reazione a catena della polimerasi (PCR) da un laboratorio centralizzato. L'efficacia del vaccino è riportata nella Tabella 3.

Tabella 3. Efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 confermata da test PCR con insorgenza a partire da 7 giorni dopo la seconda vaccinazione¹ - serie di analisi PP-EFF; studio 2019nCoV-301

Sottogruppo	Nuvaxovid			Placebo			% Efficacia del vaccino (IC al 95%)
	Partecipanti N	Casi di COVID-19 n (%) ²	Tasso di incidenza per anno per 1 000 persone ²	Partecipanti N	Casi di COVID-19 n (%) ³	Tasso di incidenza per anno per 1 000 persone ²	
Endpoint primario di efficacia							
Tutti i partecipanti	16 880	18 (0,1)	3,36	7 814	72 (0,9)	39,74	91,53% (83,31; 95,70) ^{3,4}

¹ Efficacia del vaccino (VE) valutata nei partecipanti senza deviazioni importanti dal protocollo, risultati sieronegativi (per SARS-CoV-2) al basale e attualmente senza infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio con insorgenza dei sintomi fino a 6 giorni dopo la seconda dose, e sottoposti al regime completo prescritto con il vaccino sperimentale.

² Tasso medio di incidenza della malattia per anno in 1 000 persone.

³ Dato basato sul modello lineare-logaritmico del tasso di incidenza di infezione da SARS-CoV-2 confermata da test PCR utilizzando la regressione di Poisson, con gruppo di trattamento e fasce d'età come effetti fissi e varianza di errore robusto, dove $VE = 100 \times (1 - \text{rischio relativo})$ (Zou 2004).

⁴ Criterio dell'endpoint primario di efficacia per il successo soddisfatto con un limite inferiore dell'intervallo di confidenza (LBCI) $> 30\%$ all'analisi di conferma primaria programmata.

L'efficacia del vaccino Nuvaxovid per la prevenzione dell'insorgenza di COVID-19 a partire da sette giorni dopo la Dose 2 è stata del 91,53% (IC al 95%, 83,31; 95,70). Nessun caso di COVID-19 in forma severa è stato segnalato tra i 16 880 partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid, rispetto a 4 casi

di COVID-19 in forma severa segnalati tra gli 7 886 destinatari del placebo nella serie di analisi PP-EFF.

Le analisi per sottogruppi dell'endpoint primario di efficacia hanno mostrato stime di efficacia sovrapponibili per i partecipanti di sesso maschile e femminile e per i gruppi etnici, nonché tra i partecipanti con comorbilità mediche associate ad alto rischio di COVID-19 severa. Non sono state osservate differenze di rilievo nell'efficacia complessiva del vaccino tra i partecipanti a maggior rischio di COVID-19 severa, compresi coloro con 1 o più comorbilità che aumentano il rischio di COVID-19 severa (ad es., IMC ≥ 30 kg/m², malattia polmonare cronica, diabete mellito di tipo 2, malattia cardiovascolare e malattia renale cronica).

I risultati di efficacia rispecchiano l'arruolamento che si è svolto nel periodo in cui, nei due paesi (USA e Messico) in cui è stato condotto lo studio, circolavano prevalentemente ceppi classificati come varianti di preoccupazione o varianti sottoposte a monitoraggio. Il sequenziamento dei dati è stato disponibile per 70 dei 90 casi di endpoint (78%). Di questi, 54 su 70 (77%) sono stati identificati come varianti di preoccupazione o varianti sottoposte a monitoraggio. Le varianti di preoccupazione/sottoposte a monitoraggio più comuni identificate sono state Alfa con 52/90 casi (58%), Beta (2/90, 2%), Gamma (3/90, 3%), Iota con 9/90 casi (10%) ed Epsilon (19/90, 21%).

Efficacia negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

La valutazione dell'efficacia e dell'immunogenicità di Nuvaxovid in partecipanti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni si è svolta negli Stati Uniti nella parte di estensione pediatrica in corso dello studio multicentrico di Fase III, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo 2019nCoV-301. Un totale di 1 799 partecipanti, assegnati in rapporto di 2:1 a ricevere due dosi di Nuvaxovid (n=1 205) o placebo (n=594) mediante iniezione intramuscolare a 21 giorni di distanza l'una dall'altra, costituiva la popolazione per valutare l'efficacia secondo un'analisi Per Protocollo. I partecipanti con conferma di infezione o pregressa infezione dovuta a SARS-CoV-2 al momento della randomizzazione non sono stati inclusi nell'analisi di efficacia primaria.

L'arruolamento degli adolescenti si è concluso nel giugno 2021. I partecipanti sono stati seguiti fino a 24 mesi dopo la somministrazione della seconda dose per le valutazioni di sicurezza, efficacia e immunogenicità contro COVID-19. Dopo un periodo di follow-up di sicurezza di 60 giorni, i destinatari adolescenti iniziali del placebo sono stati invitati a ricevere due iniezioni di Nuvaxovid a 21 giorni di distanza l'una dall'altra, mentre i destinatari iniziali di Nuvaxovid sono stati invitati a ricevere due iniezioni di placebo a 21 giorni di distanza l'una dall'altra (“crossover in cieco”). A tutti i partecipanti è stata offerta la possibilità di continuare a essere seguiti nello studio.

La COVID-19 è stata definita come primo episodio di COVID-19 confermata da test PCR lieve, moderata o severa, con almeno uno o più dei sintomi predefiniti in ciascuna categoria di severità. La COVID-19 lieve è stata definita come febbre, tosse di nuova insorgenza o almeno 2 o più sintomi ulteriori di COVID-19.

Ci sono stati 20 casi di COVID-19 sintomatica lieve confermata da test PCR (Nuvaxovid, n=6 [0,5%]; placebo, n=14 [2,4%]), con una conseguente stima puntuale dell'efficacia del 79,5% (IC al 95%: 46,8%, 92,1%).

Al momento di questa analisi, la variante di preoccupazione (VOC) Delta (lignaggi B.1.617.2 e AY) era la variante predominante presente negli Stati Uniti e rappresentava tutti i casi per i quali sono disponibili i dati di sequenziamento (11/20, 55%).

Immunogenicità negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

Un'analisi della risposta anticorpale neutralizzante anti-SARS-CoV-2 14 giorni dopo la Dose 2 (Giorno 35) è stata condotta nei partecipanti adolescenti sieronegativi alla nucleoproteina (NP) anti-SARS-CoV-2 e PCR-negativi al basale. Le risposte anticorpali neutralizzanti sono state confrontate con quelle osservate nei partecipanti adulti sieronegativi/PCR-negativi di età compresa tra 18 e 25 anni dello studio principale sugli adulti (serie di analisi di immunogenicità in base al protocollo [PP-IMM]), come illustrato nella Tabella 4. La non-inferiorità richiedeva che fossero soddisfatti i tre criteri

seguenti: limite inferiore dell'IC bilaterale al 95% per il rapporto della media geometrica dei titoli (GMT) (GMT 12-17 anni/GMT 18-25 anni) $> 0,67$; stima puntuale del rapporto delle GMT $\geq 0,82$; e limite inferiore dell'IC bilaterale al 95% per la differenza dei tassi di sieroconversione (SCR) (SCR 12-17 anni meno SCR 18-25 anni) $> -10\%$. Questi criteri di non-inferiorità sono stati soddisfatti.

Tabella 4: Rapporto corretto, complessivo e per gruppo di età, della media geometrica dei titoli anticorpali neutralizzanti dosati mediante test di microneutralizzazione per il virus SARS-CoV-2 S di tipo selvaggio al Giorno 35 (serie di analisi PP-IMM)¹

Test	Punto temporale	Estensione pediatrica (da 12 a 17 anni) N=390	Studio principale sugli adulti (da 18 a 25 anni) N=416	Da 12 a 17 anni rispetto a da 18 a 25 anni
		GMT IC al 95%²	GMT IC al 95%²	GMR IC al 95%²
Microneutralizzazione (1/diluizione)	Giorno 35 (14 giorni dopo la Dose 2)	3859,6 (3422,8; 4352,1)	2633,6 (2388,6; 2903,6)	1,46 (1,25; 1,71) ³

Abbreviazioni: ANCOVA = analisi della covarianza; GMR = rapporto GMT, che è definito come il rapporto di 2 GMT per il confronto di 2 coorti di età; GMT = media geometrica dei titoli; IC = intervallo di confidenza; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; MN = microneutralizzazione; N = numero di partecipanti nella serie di analisi PP-IMM specifica per il test in ciascuna parte dello studio con dati di risposta non mancanti a ciascuna visita; PP-IMM = immunogenicità in base al protocollo; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta severa da coronavirus 2.

¹ La tabella include solamente i partecipanti nel gruppo di vaccino attivo.

² Per stimare il GMR, è stata eseguita un'ANCOVA con coorte di età come effetto principale e anticorpi neutralizzanti al test di MN al basale come covariata. I valori di risposta individuali registrati al di sotto dell'LLOQ sono stati impostati a metà dell'LLOQ.

³ Rappresenta popolazioni (n1, n2) definite come:

n1 = numero di partecipanti nello studio principale sugli adulti (da 18 a 25 anni) con risultato degli anticorpi neutralizzanti non mancante

n2 = numero di partecipanti nell'estensione pediatrica (da 12 a 17 anni) con risultato degli anticorpi neutralizzanti non mancante

Studio 2 (2019nCoV-302)

Lo Studio 2 era uno studio multicentrico di Fase III, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, condotto su partecipanti di età compresa tra 18 e 84 anni nel Regno Unito. Al momento dell'arruolamento, i partecipanti sono stati stratificati per fasce d'età (18-64 anni; 65-84 anni) per ricevere Nuvaxovid o placebo. Lo studio ha escluso i partecipanti immunocompromessi in modo significativo a causa di malattia da immunodeficienza; diagnosi oncologica o in terapia oncologica; malattia/disturbo autoimmune; in terapia immunosoppressiva cronica o che avevano ricevuto immunoglobuline oppure emoderivati nei 90 giorni precedenti; disturbo emorragico o uso continuo di anticoagulanti; anamnesi di reazioni allergiche e/o anafilassi; stato di gravidanza; o pregressa diagnosi di COVID-19 confermata in laboratorio. Sono stati inclusi i partecipanti con una malattia clinicamente stabile, definita come malattia che non ha richiesto modifiche della terapia né ricovero ospedaliero per aggravamento delle condizioni di salute durante le 4 settimane prima dell'arruolamento. Non sono stati esclusi dall'arruolamento i partecipanti con infezione nota stabile da HIV, virus dell'epatite C (HCV) o virus dell'epatite B (HBV).

L'arruolamento si è concluso nel novembre del 2020. I partecipanti sono stati seguiti fino a 12 mesi dopo il ciclo di vaccinazione primaria per le valutazioni di sicurezza ed efficacia contro COVID-19.

La serie di analisi di efficacia primaria (PP-EFF) è stata condotta su 13 971 partecipanti che hanno ricevuto due dosi di Nuvaxovid (n=6 979) o placebo (n=6 992) (Dose 1 il Giorno 0; Dose 2 a una mediana di 21 giorni (IQR 21-23), range 16-45) e non hanno presentato deviazioni dal protocollo che comportassero l'esclusione dallo studio, né evidenze di infezione da SARS-CoV-2 fino a 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose (Tabella 5).

I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e i partecipanti che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi PP-EFF, l'età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid era di 56,0 anni (range: 18-84 anni); il 72% (n=5 039) aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni, mentre il 28% (n=1 940) aveva un'età compresa tra 65 e 84 anni; il 49% era di sesso femminile; il 95% era bianco; il 3% era asiatico; <1% era costituito da più etnie, < 1% era nero o afro-americano; e < 1% era ispanico o latino; il 45% presentava almeno una comorbilità.

L'efficacia del vaccino Nuvaxovid nel prevenire l'insorgenza di COVID-19 a partire da 7 giorni dopo la dose 2 è stata dell'87,2% (IC al 95%: 78,1, 92,5). Non sono stati segnalati casi di COVID-19 severa nei 6 979 partecipanti trattati con Nuvaxovid rispetto ai 6 casi di COVID-19 severa segnalati nei 6 992 pazienti trattati con placebo nel set di analisi PP-EFF.

Tabella 5. Analisi di efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 confermata da test PCR con insorgenza almeno 7 giorni dopo la seconda vaccinazione - (popolazione PP-EFF) Studio 2 (2019nCoV-302)

Sottogruppo	Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan)			Placebo			% Efficacia del vaccino (IC al 95%)
	Partecipanti N	Casi di COVID-19 n (%)	Tasso di incidenza per anno per 1.000 persone ¹	Partecipanti N	Casi di COVID-19 n (%)	Tasso di incidenza per anno per 1.000 persone ¹	
Endpoint primario di efficacia							
Tutti i partecipanti	6 979	15 (0,2)	9,47	6 992	116 (1,7)	73,88	87,2% (78,1; 92,5) ^{2,3}
Analisi per sottogruppi dell'endpoint primario di efficacia							
Età da 18 a 64 anni	5 039	13 (0,3)	18,86	5 042	108 (2,1)	158,12	88,1% (78,8; 93,3) ²
Età da 65 a 84 anni	1 940	2 (0,1) ²	7,08	1 950	8 (0,4) ²	28,33	75,0% (-25,3; 97,4) ⁴

¹ Tasso medio di incidenza della malattia per anno in 1 000 persone.

² Dato basato sul modello lineare-logaritmico di occorrenza utilizzando la regressione di Poisson con funzione legame logaritmica, gruppo di trattamento e stratificazioni (fasce d'età e regione aggregata) come effetti fissi e varianza di errore robusto [Zou 2004].

³ Soddisfatto il criterio dell'endpoint primario di efficacia per il successo con un limite inferiore dell'intervallo di confidenza (LBCI) > 30%; efficacia confermata all'analisi *ad interim*.

⁴ Dato basato sul modello di Clopper-Pearson (dato il numero esiguo di eventi), IC al 95% calcolati utilizzando il metodo binomiale esatto di Clopper-Pearson aggiustato per il tempo totale di sorveglianza.

Questi risultati rispecchiano l'arruolamento che si è svolto nel periodo in cui, nel Regno Unito, circolava la variante B.1.1.7 (Alfa). L'identificazione della variante Alfa si è basata sulla mancata rilevazione del gene S bersaglio al test PCR. I dati disponibili hanno riguardato 118 dei 131 casi di endpoint (90%). Di questi, 80 su 118 (68%) sono stati identificati come variante Alfa, mentre gli altri casi sono stati classificati come non-Alfa.

Sottostudio sulla co-somministrazione di vaccini antinfluenzali stagionali autorizzati

Complessivamente 429 partecipanti sono stati vaccinati in concomitanza con vaccini antinfluenzali stagionali inattivati; 217 partecipanti del sottostudio hanno ricevuto Nuvaxovid e 212 hanno ricevuto il placebo. I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e i partecipanti che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi di immunogenicità secondo il protocollo (PP-IMM), l'età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid (n=190) era di 40 anni (range: 22-70 anni); il 94% (n=178) aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni, mentre il 6% (n=12) aveva un'età compresa tra 65 e 84 anni; il 43% era di sesso femminile; l'86% era bianco; il 14% era multietnico o appartenente a minoranze etniche; e il 27% presentava almeno una comorbilità. La somministrazione concomitante non ha comportato una variazione delle

risposte immunitarie al vaccino antinfluenzale, misurate dal saggio di emoagglutinazione (HAI). È stata rilevata una riduzione del 30% della risposta anticorpale a Nuvaxovid, valutata da un saggio IgG anti-spike con tassi di sieroconversione simili a quelli dei partecipanti che non avevano ricevuto in concomitanza un vaccino antinfluenzale, vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8.

Studio 3 (2019nCoV-501)

Lo Studio 3 era uno studio multicentrico di Fase IIa/b, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, condotto su partecipanti HIV-negativi di età compresa tra 18 e 84 anni e su soggetti che vivono con HIV (PLWH) di età compresa tra 18 e 64 anni in Sudafrica. I soggetti PLWH erano clinicamente stabili (senza infezioni opportunistiche), in terapia antiretrovirale stabile e altamente attiva e con una carica virale di HIV-1 < 1 000 copie/mL.

L'arruolamento si è concluso nel novembre del 2020.

La serie di analisi di efficacia primaria (PP-EFF) è stata condotta su 2 769 partecipanti che hanno ricevuto due dosi di Nuvaxovid (n=1 413) o placebo (n=1 356), (Dose 1 il Giorno 0; Dose 2 il Giorno 21), non hanno presentato deviazioni dal protocollo che comportassero l'esclusione dallo studio, né evidenze di infezione da SARS-CoV-2 fino a 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose.

I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e i partecipanti che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi PP-EFF, l'età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid era di 28 anni (range: 18-84 anni); il 39% era di sesso femminile; il 94% era nero/afro-americano; il 5% era bianco; il 3% era composto da più etnie; l'1% era asiatico; il 2% era ispanico o latino e il 5,4% era HIV-positivo.

In totale sono stati registrati 168 casi sintomatici lievi, moderati o severi di COVID-19 tra tutti i partecipanti adulti, sieronegativi (al SARS-CoV-2) al basale, per l'analisi completa (serie di analisi PP-EFF) dell'endpoint primario di efficacia, di cui 57 (4,0%) si riferivano a Nuvaxovid e 111 (8,2%) al placebo. L'efficacia vaccinale risultante di Nuvaxovid è stata del 50,7% (IC al 95%:32,8; 63,9).

Questi risultati rispecchiano l'arruolamento che si è svolto nel periodo in cui, in Sudafrica, circolava la variante B.1.351 (Beta).

Dose di richiamo

Immunogenicità in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni – dopo la dose di richiamo Studio 2019nCoV-101, Parte 2

La sicurezza e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Nuvaxovid sono state valutate in uno studio clinico di Fase II, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, che prevede la somministrazione di una singola dose di richiamo (Studio 2019nCoV-101, Parte 2) in partecipanti adulti sani di età compresa tra 18 e 84 anni, sieronegativi per SARS-CoV-2 al basale. Un totale di 254 partecipanti (serie di analisi completa) ha ricevuto due dosi di Nuvaxovid (0,5 mL, 5 microgrammi a distanza di 3 settimane) come ciclo di vaccinazione primaria. Un sottogruppo di 104 partecipanti ha ricevuto una dose di richiamo di Nuvaxovid circa 6 mesi dopo la Dose 2 del ciclo primario. Una singola dose di richiamo di Nuvaxovid ha prodotto un aumento di circa 84,8 volte dei livelli di anticorpi neutralizzanti, da un GMT di 68,3 prima del richiamo (Giorno 189) a un GMT di 5 834,3 dopo il richiamo (Giorno 217), e un aumento di circa 6,8 volte rispetto a un GMT di picco (14 giorni dopo la Dose 2) di 855,2.

Studio 2019nCoV-501

Nello Studio 3, uno studio di Fase IIa/b, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, la sicurezza e l'immunogenicità della dose di richiamo sono state valutate in partecipanti adulti sani, HIV-negativi, di età compresa tra 18 e 84 anni e in PLWH stabili dal punto di vista medico, di età compresa tra 18 e 64 anni che erano sieronegativi per SARS-CoV-2 al basale. Un totale di 1 169 partecipanti (serie di analisi PP-IMM) ha ricevuto una dose di richiamo di Nuvaxovid circa 6 mesi dopo il completamento della vaccinazione primaria con Nuvaxovid (Giorno 201). È stato

dimostrato un aumento di circa 52,2 volte dei livelli di anticorpi neutralizzanti, da un GMT di 69 prima del richiamo (Giorno 201) a un GMT di 3 603 dopo il richiamo (Giorno 236), e un aumento di circa 5,2 volte rispetto a un GMT di picco (14 giorni dopo la Dose 2) di 690.

La sicurezza e l'immunogenicità di vaccini anti-COVID-19 somministrati come dosi di richiamo dopo il completamento di un ciclo di vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato sono state valutate in uno studio indipendente nel Regno Unito.

La sperimentazione multicentrica indipendente, di Fase II, randomizzata, controllata, avviata dallo sperimentatore (CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) ha esaminato l'immunogenicità di un richiamo in adulti di età pari o superiore a 30 anni con anamnesi negativa per infezione da SARS-CoV-2 confermata da esami di laboratorio. Nuvaxovid è stato somministrato almeno 70 giorni dopo il completamento di un ciclo di vaccinazione primaria con ChAdOx1 nCov-19 (Oxford–AstraZeneca) o almeno 84 giorni dopo il completamento di un ciclo di vaccinazione primaria con BNT162b2 (Pfizer–BioNTech). I titoli degli anticorpi neutralizzanti misurati mediante test wild-type sono stati valutati 28 giorni dopo la dose di richiamo. Nel gruppo assegnato a ricevere Nuvaxovid, 115 partecipanti hanno ricevuto un ciclo primario a due dosi di ChAdOx1 nCov-19 e 114 partecipanti hanno ricevuto un ciclo primario a due dosi di BNT162b2 prima della somministrazione di una singola dose di richiamo (0,5 mL) di Nuvaxovid. Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) ha dimostrato di indurre una risposta di richiamo a prescindere dal vaccino impiegato per la vaccinazione primaria.

Dose di richiamo negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

L'efficacia delle dosi di richiamo di Nuvaxovid negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni viene dedotta dai dati raccolti per le dosi di richiamo del vaccino negli adulti degli studi 2019nCoV-101 e 2019nCoV-501, in quanto Nuvaxovid ha dimostrato di indurre una risposta immunitaria e un'efficacia comparabili dopo il ciclo di vaccinazione primaria negli adolescenti quanto negli adulti, e la capacità di potenziare la risposta immunitaria indotta dal vaccino è stata dimostrata negli adulti.

Popolazione anziana

Nuvaxovid è stato valutato in soggetti di età pari o superiore a 18 anni. L'efficacia di Nuvaxovid è risultata costante tra i soggetti anziani (≥ 65 anni) e i soggetti più giovani (18-64 anni) per il ciclo di vaccinazione primaria.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Nuvaxovid in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione di COVID19, vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

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, tolleranza locale e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Genotossicità e cancerogenicità

Sono stati condotti studi di genotossicità *in vitro* sull'adiuvante Matrix-M. L'adiuvante si è dimostrato non genotossico. Non sono stati eseguiti studi di cancerogenicità. Non si prevede cancerogenicità.

Tossicità riproduttiva

Uno studio di tossicità riproduttiva e dello sviluppo è stato condotto su ratti femmina a cui sono state somministrate quattro dosi intramuscolari (due prima dell'accoppiamento; due durante la gestazione) di 5 microgrammi di proteina rS di SARS-CoV-2 (una quantità circa 200 volte superiore rispetto alla dose umana di 5 microgrammi su base adattata per peso), con 10 microgrammi di adiuvante Matrix-M (una quantità circa 40 volte superiore rispetto alla dose umana di 50 microgrammi su base adattata per peso). Non sono stati osservati effetti avversi correlati al vaccino su fertilità, gravidanza/allattamento, o sviluppo embrionale/fetale e della prole fino al 21° giorno post-natale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio idrogeno fosfato eptaidrato
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Sodio idrossido (per l' adeguamento del pH)
Acido cloridrico (per l' adeguamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

Adiuvante (Matrix-M)

Colesterolo
Fosfatidilcolina (incluso α -tocoferolo tutto racemico)
Potassio diidrogeno fosfato
Potassio cloruro
Disodio idrogeno fosfato diidrato
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante: vedere anche paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

9 mesi alla temperatura di 2 °C – 8 °C, protetto dalla luce.

Il flaconcino di Nuvaxovid XBB.1.5 chiuso si è dimostrato stabile fino a 12 ore a 25 °C. La temperatura di 25 °C non è la condizione di conservazione o spedizione raccomandata ma può orientare le decisioni per l'uso in caso di escursioni termiche temporanee durante i 9 mesi di conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Flaconcino multidose perforato

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 12 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C o per 6 ore a temperatura ambiente (massimo 25 °C) dal momento della prima perforazione con l'ago alla somministrazione.

Dal punto di vista microbiologico, dopo la prima apertura (prima perforazione con l'ago), il vaccino deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui non venga utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utente e non devono superare le 12 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C o per 6 ore a temperatura ambiente (massimo 25 °C).

Flaconcino monodose perforato

Dal punto di vista microbiologico, dopo l'apertura, il vaccino deve essere utilizzato immediatamente. Il flaconcino monodose deve essere smaltito dopo il prelievo e la somministrazione di una dose, vedere paragrafo 6.6.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino monodose

0,5 mL di dispersione in un flaconcino (vetro di Tipo I) con tappo (gomma bromobutilica) e sigillo in alluminio con cappuccio a strappo di plastica blu.

Ogni flaconcino contiene una dose da 0,5 mL.

Confezione: 1 flaconcino monodose o 10 flaconcini monodose

Flaconcino multidose

2,5 mL di dispersione in un flaconcino (vetro di Tipo I) con tappo (gomma bromobutilica) e sigillo in alluminio con cappuccio a strappo di plastica blu.

Ogni flaconcino contiene 5 dosi da 0,5 mL

Confezione: 2 flaconcini multidose o 10 flaconcini multidose

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Questo vaccino deve essere manipolato da un operatore sanitario con tecniche asettiche per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Preparazione per l'uso

- Il vaccino viene fornito pronto per l'uso.
- Il flaconcino chiuso deve essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e tenuto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.
- Immediatamente prima dell'uso, estrarre il flaconcino di vaccino dalla scatola conservata in frigorifero.

- Flaconcino monodose
 - Smaltire il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso dopo il prelievo e la somministrazione di una dose da 0,5 mL.
- Flaconcino multidose
 - Utilizzare entro 12 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o 6 ore a temperatura ambiente (massimo 25 °C) dopo la prima perforazione con l'ago. Registrare la data e l'ora di smaltimento sull'etichetta del flaconcino.

Ispezione del flaconcino

- Far roteare delicatamente il flaconcino prima del prelievo della dose. Non agitare. Far roteare delicatamente il flaconcino multidose prima del prelievo di ogni dose aggiuntiva.
- Ogni flaconcino contiene una dispersione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il contenuto del flaconcino per escludere la presenza di particolato visibile e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.

Somministrazione del vaccino

- Ogni flaconcino contiene una quantità in eccesso per garantire il prelievo di una dose da 0,5 mL dal flaconcino monodose o di un massimo di 5 dosi da 0,5 mL dal flaconcino multidose (flaconcino da 2,5 mL).
- Ogni dose da 0,5 mL viene aspirata in una siringa sterile attraverso un ago sterile per la somministrazione tramite iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.
 - Il vaccino non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.
 - Non accumulare il vaccino in eccesso da più flaconcini.

Conservazione dopo la prima perforazione con ago del flaconcino multidose

- Conservare il flaconcino multidose aperto a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 12 ore o a temperatura ambiente (massimo 25 °C) per un massimo di 6 ore dopo la prima perforazione, vedere paragrafo 6.3.

Eliminazione

- Flaconcino monodose
 - Gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso dopo il prelievo e la somministrazione di una dose.
- Flaconcino multidose
 - Eliminare il vaccino se non viene utilizzato entro 12 ore se conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o per 6 ore se conservato a temperatura ambiente dopo la prima perforazione del flaconcino, vedere paragrafo 6.3.

Smaltimento

- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie

82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

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

EU/1/21/1618/005	10 flaconcini monodose (1 dose per flaconcino)
EU/1/21/1618/006	10 flaconcini multidose (5 dosi per flaconcino)
EU/1/21/1618/008	2 flaconcini multidose (5 dosi per flaconcino)
EU/1/21/1618/010	1 flaconcino monodose (1 dose per flaconcino)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 dicembre 2021

Data del rinnovo più recente: 03 ottobre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

▼ 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

Nuvaxovid JN.1 dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcini monodose.

Un flaconcino monodose contiene 1 dose da 0,5 mL, vedere paragrafo 6.5.

Una dose (0,5 mL) contiene 5 microgrammi della proteina *spike** di SARS-CoV-2 (Omicron JN.1) con adiuvante Matrix-M.

L'adiuvante Matrix-M contiene per ogni dose da 0,5 mL: frazione A (42,5 microgrammi) e frazione C (7,5 microgrammi) di estratto di *Quillaja saponaria* Molina.

*Prodotta mediante tecnologia del DNA ricombinante con sistema di espressione di baculovirus in una linea cellulare di insetto derivata da cellule Sf9 della specie *Spodoptera frugiperda*.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per preparazione iniettabile (iniezione).

Dispersione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente (pH 7,2).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nuvaxovid JN.1 è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Nuvaxovid JN.1 viene somministrato per via intramuscolare in dose singola (0,5 mL) a soggetti di età pari o superiore a 12 anni, indipendentemente dal precedente stato vaccinale.

Nei soggetti che sono stati precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Nuvaxovid JN.1 deve essere somministrato almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

Soggetti immunocompromessi

Dosi aggiuntive possono essere somministrate a soggetti gravemente immunocompromessi in conformità con le raccomandazioni nazionali, vedere paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Nuvaxovid JN.1 nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Popolazione anziana

Non è richiesto alcun adeguamento della dose nei soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni.

Modo di somministrazione

Nuvaxovid JN.1 viene somministrato esclusivamente mediante iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.

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

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

Per le precauzioni da adottare 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.

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.

Raccomandazioni generali

Ipersensibilità e anafilassi

Sono stati segnalati eventi di anafilassi con Nuvaxovid. In caso di reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino devono essere sempre prontamente disponibili un trattamento e una supervisione medica adeguati.

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. A coloro che hanno manifestato anafilassi a una precedente dose di Nuvaxovid non deve essere somministrata un'ulteriore dose del vaccino.

Miocardite e pericardite

A seguito della vaccinazione con Nuvaxovid si riscontra un aumento del rischio di miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi a distanza di pochi giorni dalla vaccinazione e si sono manifestate principalmente entro 14 giorni, vedere paragrafo 4.8.

I dati disponibili suggeriscono che il decorso della miocardite e della pericardite a seguito della vaccinazione non è diverso da quello della miocardite e della pericardite in generale.

Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di miocardite e pericardite. Ai vaccinati (compresi i genitori o le persone che prestano assistenza) deve essere indicato di rivolgersi

immediatamente a un medico se sviluppano sintomi indicativi di miocardite o pericardite come dolore toracico (acuto e persistente), respiro affannoso o palpitazioni a seguito della vaccinazione.

Gli operatori sanitari devono consultare le linee guida e/o degli specialisti per la diagnosi e il trattamento di questa condizione.

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 rimandata nei soggetti affetti da malattia febbrale acuta severa o da infezione acuta. La presenza di un'infezione lieve e/o di febbre di lieve entità non deve comportare il rinvio della vaccinazione.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per le altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti in terapia anticoagulante o che presentano trombocitopenia o disturbi della coagulazione (come l'emofilia), poiché, a seguito di una somministrazione per via intramuscolare, in questi soggetti possono verificarsi eventi di sanguinamento o lividura.

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino sono state valutate in un numero limitato di soggetti immunocompromessi. L'efficacia di Nuvaxovid JN.1 potrebbe essere inferiore nei soggetti immunodepressi.

Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota, in quanto ancora in via di determinazione nelle sperimentazioni cliniche in corso.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la vaccinazione. Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Nuvaxovid JN.1 potrebbe non proteggere tutti i soggetti vaccinati.

Eccipienti

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Potassio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per dose, cioè essenzialmente "senza potassio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione

La co-somministrazione di Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) con vaccini antinfluenzali inattivati è stata valutata in un numero limitato di partecipanti a un sottostudio esplorativo di una sperimentazione clinica, vedere paragrafo 4.8 e paragrafo 5.1.

La risposta anticorpale a SARS-CoV-2 è stata inferiore quando Nuvaxovid è stato somministrato in concomitanza con un vaccino antinfluenzale inattivato. La rilevanza clinica di questo dato non è nota.

La somministrazione concomitante di Nuvaxovid JN.1 con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all’uso di Nuvaxovid in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo postnatale, vedere paragrafo 5.3.

La somministrazione di Nuvaxovid JN.1 in gravidanza deve essere considerata solo quando i potenziali benefici superano i potenziali rischi per la madre e per il feto.

Allattamento

Non è noto se Nuvaxovid JN.1 sia escreto nel latte materno umano.

Non si ritiene che Nuvaxovid JN.1 possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l’esposizione sistematica a Nuvaxovid JN.1 di donne che allattano è trascurabile.

Fertilità

Gli studi 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

Nuvaxovid JN.1 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono condizionare in modo temporaneo la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan)

Riassunto del profilo di sicurezza dopo il ciclo di vaccinazione primaria

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni

Le reazioni avverse dopo la somministrazione di una dose di Nuvaxovid nell’ambito della vaccinazione primaria più frequenti sono state: dolorabilità in sede di iniezione (75%), dolore in sede di iniezione (62%), stanchezza (53%), mialgia (51%), cefalea (50%), malessere (41%), artralgia (24%) e nausea o vomito (14%). Le reazioni avverse sono state generalmente di severità da lieve a moderata, con una durata media inferiore o uguale a 2 giorni per gli eventi localizzati, e inferiore o uguale a 1 giorno per gli eventi sistematici dopo la vaccinazione.

Complessivamente, è stata osservata un’incidenza più elevata di reazioni avverse nei gruppi di soggetti più giovani: tra gli adulti di età compresa tra 18 e meno di 65 anni rispetto ai soggetti di età pari o superiore a 65 anni.

Reazioni avverse di tipo locale e sistematico sono state segnalate con maggiore frequenza dopo la seconda dose rispetto alla prima.

A seguito della somministrazione concomitante con il vaccino antinfluenzale stagionale, sono state osservate frequenze più elevate di reazioni avverse locali in sede di iniezione di Nuvaxovid (70,1% dopo la dose 1 e 85,0% dopo la dose 2) e reazioni avverse sistemiche (60,1% dopo la dose 1 e 69,7% dopo la dose 2).

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

La sicurezza di Nuvaxovid negli adolescenti è stata valutata in un'analisi *ad interim* della parte di estensione pediatrica di uno studio in corso multicentrico di Fase III, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo (Studio 2019nCoV-301). Sono stati raccolti dati sulla sicurezza relativi a 2 232 partecipanti statunitensi di età compresa tra 12 e 17 anni, con e senza evidenza di precedente infezione da SARS CoV-2, che hanno ricevuto almeno una dose di Nuvaxovid (n=1 487) o placebo (n=745). Le caratteristiche demografiche erano simili tra i partecipanti che avevano ricevuto Nuvaxovid e coloro che avevano ricevuto il placebo.

Le reazioni avverse più frequenti sono state dolorabilità in sede di iniezione (71%), dolore in sede di iniezione (67%), cefalea (63%), mialgia (57%), stanchezza (54%), malessere (43%), nausea o vomito (23%), artralgia (19%) e piressia (17%). La febbre è stata osservata più frequentemente negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni rispetto agli adulti, con una frequenza che è risultata molto comune negli adolescenti dopo la seconda dose. Le reazioni avverse sono state generalmente di severità da lieve a moderata, con una durata media inferiore o uguale a 2 giorni per gli eventi localizzati e inferiore o uguale a 1 giorno per gli eventi sistematici dopo la vaccinazione.

Riassunto del profilo di sicurezza dopo la dose di richiamo

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni

Le reazioni avverse più frequenti segnalate in seguito alla ricezione di una dose di richiamo di Nuvaxovid dopo la vaccinazione primaria a due dosi sono state dolorabilità in sede di iniezione (73%), dolore in sede di iniezione (61%), stanchezza (53%), dolore muscolare (52%), cefalea (46%), malessere (41%) e dolore articolare (26%).

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

La sicurezza di una dose di richiamo di Nuvaxovid è stata valutata in un'analisi *ad interim* di uno studio clinico in corso di Fase III (Studio 2019nCoV-301). Un totale di 1 499 partecipanti ha ricevuto una dose di richiamo circa 9 mesi dopo aver ricevuto la Dose 2 del ciclo di vaccinazione primaria. Un sottogruppo di 220 partecipanti che ha ricevuto la dose di richiamo è stato valutato per reazioni avverse sollecitate entro 7 giorni dalla dose di richiamo (serie di analisi di sicurezza *ad hoc* della dose di richiamo). Tra questi, 190 hanno completato il diario elettronico.

Frequenza e grado delle reazioni avverse sollecitate sono stati maggiori negli adolescenti rispetto agli adulti. Le reazioni avverse sollecitate più frequenti sono state dolorabilità in sede di iniezione (72%), cefalea (68%), stanchezza (66%), dolore in sede di iniezione (64%), dolore muscolare (62%), malessere (47%) e nausea/vomito (26%), con una durata media di 1-2 giorni dopo la vaccinazione. Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza tra i partecipanti dal momento della somministrazione della dose di richiamo fino a 28 giorni dopo la somministrazione.

Nuvaxovid JN.1 (Nuvaxovid adattato a Omicron)

La sicurezza di Nuvaxovid JN.1 si deduce dai dati di sicurezza del vaccino Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) e dai dati di sicurezza del vaccino adattato Omicron BA.5.

Una dose di richiamo dei vaccini monovalenti Omicron BA.5 e bivalenti originale/Omicron BA.5 di Nuvaxovid è stata valutata in uno studio di fase 3 in corso su partecipanti di età pari o superiore a

18 anni (2019nCoV-311 Parte 2). In questo studio, 251 partecipanti hanno ricevuto una dose di richiamo di Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan), 254 hanno ricevuto una dose di richiamo monovalente di Omicron BA.5 e 259 partecipanti hanno ricevuto una dose di richiamo bivalente di Nuvaxovid originale/Omicron BA.5. Il tempo mediano di follow-up dalla vaccinazione di richiamo iniziale è stato di 48 giorni fino alla data di cutoff dei dati del 31 maggio 2023.

Il profilo di sicurezza complessivo per le dosi di richiamo di Nuvaxovid monovalente Omicron BA.5 era simile a quello osservato dopo la dose di richiamo di Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan). Le reazioni avverse più frequenti sono state dolorabilità in sede di iniezione (>50%), dolore in sede di iniezione (>30%), stanchezza (>30%), cefalea (>20%), mialgia (>20%) e malessere (>10%). Non sono state identificate nuove reazioni avverse per le dosi di richiamo di Nuvaxovid monovalente Omicron BA.5. Nella Parte 2 dello studio 2019nCoV-311 la frequenza degli eventi di reattogenicità locali e sistemici è stata maggiore nelle donne rispetto agli uomini, per tutti i costrutti vaccinali che sono stati testati.

Tabella delle reazioni avverse

Salvo diversa indicazione, le categorie di frequenza si basano sulla sicurezza di Nuvaxovid valutata in 5 studi clinici con un totale di 30 070 partecipanti di età pari o superiore a 18 anni che hanno ricevuto almeno una dose del ciclo primario a due dosi di Nuvaxovid (la durata mediana del follow-up è stata di 84 giorni dopo la dose 2) e uno studio clinico in cui 13 354 partecipanti hanno ricevuto una dose di richiamo del vaccino almeno 6 mesi dopo il ciclo primario a due dosi (mediana di 11 mesi tra il completamento del ciclo primario e la dose di richiamo).

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito secondo le seguenti categorie di frequenza:

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).

In ciascun gruppo di frequenze, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Reazioni avverse negli studi clinici con Nuvaxovid e nell'esperienza post-autorizzazione in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1\,000, < 1/100$)	Raro (da $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Linfoadenopatia		
Disturbi del sistema immunitario					Anafilassi
Patologie del sistema nervoso	Cefalea				Parestesia Ipoestesia
Patologie cardiache					Miocardite Pericardite
Patologie vascolari			Ipertensione ^d		
Patologie gastrointestinali	Nausea o vomito ^a				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea Eritema Prurito		

			Orticaria		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia ^a Artralgia ^a				
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolorabilità in sede di iniezione ^a Dolore in sede di iniezione ^a Stanchezza ^a Malessere ^{a,b}	Arrossamento in sede di iniezione ^{a,c} Tumefazione in sede di iniezione ^a Piressia ^e Dolore a un arto	Prurito in sede di iniezione Brividi	Calore in sede di iniezione	

a Questi eventi sono stati osservati con una frequenza maggiore dopo la seconda dose.

b In questo termine sono stati inclusi anche eventi segnalati come malattia simil-influenzale

c Questo termine comprende sia l'arrossamento in sede di iniezione sia l'eritema in sede di iniezione (comune).

d Non sono stati segnalati casi di ipertensione negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni dello studio clinico.

e La piressia è stata osservata più frequentemente negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni rispetto agli adulti, con una frequenza che è risultata molto comune negli adolescenti dopo la seconda dose.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nel corso di tutte le sperimentazioni cliniche, dopo il vaccino è stato osservato un aumento dell'incidenza di ipertensione (n=46; 1,0%) rispetto al placebo (n=22; 0,6%) tra gli adulti più anziani nei 3 giorni successivi alla vaccinazione.

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 sono stati segnalati casi di sovradosaggio. 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: vaccino, subunità proteica, codice ATC: J07BN04

Meccanismo d'azione

Nuvaxovid JN.1 è composto dalla proteina *spike* (S) ricombinante di SARS-CoV-2 Omicron JN.1 purificata a lunghezza completa e stabilizzata nella conformazione di pre-fusione. L'aggiunta dell'adiuvante Matrix-M, a base di saponina, facilita l'attivazione delle cellule del sistema immunitario innato, potenziando il grado della risposta immunitaria specifica contro la proteina S. I due componenti del vaccino inducono le risposte immunitarie dei linfociti B e dei linfociti T contro la proteina S, inclusi gli anticorpi neutralizzanti, che possono contribuire alla protezione contro COVID-19.

Nuvaxovid JN.1 (Nuvaxovid adattato a Omicron)

L'efficacia di Nuvaxovid JN.1 si deduce dai dati di efficacia del vaccino Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) e dai dati di immunogenicità del vaccino adattato del ceppo Omicron BA.5.

Nello studio 2019nCoV-311 Parte 2, un totale di 694 partecipanti di età pari o superiore a 18 anni, che sono stati valutati per l'immunogenicità e avevano precedentemente ricevuto 3 o più dosi del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 o del vaccino Moderna COVID-19, hanno ricevuto 1 dei seguenti vaccini come dose di richiamo: Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan), vaccino monovalente Nuvaxovid (Omicron BA.5) o vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5). Le dosi di richiamo sono state somministrate rispettivamente a una mediana di 11-13 mesi dopo l'ultima vaccinazione. I GMR e i tassi di risposta sierologica sono stati valutati 1 mese dopo la vaccinazione.

L'obiettivo primario dello studio era dimostrare la superiorità rispetto al livello del titolo anticorpale neutralizzante lo pseudovirus (ID_{50}) e la non inferiorità rispetto al tasso di sierorisposta della risposta immunitaria anti-Omicron BA.5 indotta da una dose del vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5) relativamente alla risposta suscitata da una dose di Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) e valutare la non inferiorità rispetto al livello di ID_{50} per il ceppo SAR-CoV-2 originale per il vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5) rispetto a Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan).

È stata dimostrata la superiorità dell'anti-Omicron BA.5 ID_{50} per il vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5) rispetto a Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan), poiché il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per GMR era >1 . La non inferiorità dell'anti-originale ID_{50} per il vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5) rispetto a Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) è stata soddisfatta, poiché il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per GMR era $>0,67$.

La non inferiorità del tasso di risposta sierologica alla variante Omicron BA.5 per il vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5) rispetto a Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) è stata soddisfatta poiché il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per la differenza nelle percentuali di partecipanti con risposta sierologica è stata $>-5\%$. Per maggiori dettagli, vedere la Tabella 2.

Le analisi esplorative di immunogenicità hanno incluso una valutazione del rapporto ID_{50} GMT e della differenza nei tassi di sierorisposta per il vaccino monovalente Nuvaxovid Omicron BA.5 rispetto a Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan). Il rapporto GMT successivo alla dose di richiamo con il vaccino monovalente Nuvaxovid Omicron BA.5 rispetto alla dose di richiamo di Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) è stato di 2,5 (IC al 95% a due code: 2,10; 2,94). La differenza nei tassi di risposta sierologica tra la dose di richiamo con il vaccino monovalente Nuvaxovid Omicron BA.5 e la dose di richiamo con Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) è stata del 33,2% (IC a due code al 95%: 25,4%; 40,7%). Sebbene non siano state valutate formalmente, queste risposte avrebbero soddisfatto i tre criteri di successo dello studio.

Tabella 2: Titoli anticorpali neutralizzanti lo pseudovirus Omicron BA.5 e Wuhan (ID₅₀) e tassi di risposta sierologica dopo la vaccinazione di richiamo con vaccino monovalente BA.5 di Nuvaxovid, Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) e Nuvaxovid bivalente originale/Omicron BA. 5 – Sottoinsieme del test di neutralizzazione degli pseudovirus PP; Studio 2019nCoV-311 Parte 2

Parametri	Partecipanti ≥ 18 anni			Bivalente vs. originale, soddisfacimento del test di ipotesi	Monovalente Omicron BA.5 vs. originale	Monovalente Omicron BA.5 vs. bivalente			
	Nuvaxovid monovalente Omicron BA.5	Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan)	Nuvaxovid bivalente originale/Omicron BA.5						
Neutralizzazione degli pseudovirus di Omicron BA.5									
Basale¹									
n1	236	227	231						
GMT (ID ₅₀)	348,4	326,6	293,3						
IC 95% ²	283,9; 427,6	260,0; 410,4	237,3; 362,6						
Giorno 28									
n1	235	227	231	GMTR , LB di IC al 95% $>1,0$ criterio di superiorità					
GMT aggiustato ³	1 279,1	515,1	1 017,8	2,0 Sì	2,5 NT	1,3 NT			
IC 95% ²	1 119,7; 1 461,1	450,4; 589,0	891,0; 1 162,6	1,69; 2,33	2,10; 2,94	1,06; 1,50			
GMFR riferito al Giorno 0	4,4	1,8	3,6						
IC 95% ²	3,8; 5,1	1,6; 2,0	3,2; 4,2	Differenza nel SRR ⁶ LB dell'IC 95% $>-5\%$ criterio di non inferiorità					
Aumento del SRR ≥ 4 volte, ⁴ n3/n2 (%)	107/235 (45,5)	28/227 (12,3)	92/231 (39,8)	27,5 Sì	33,2 NT	5,7 NT			
IC 95% ⁵	39,0; 52,1	8,4; 17,3	33,5; 46,5	19,8; 35,0	25,4; 40,7	-3,3; 14,6			
Neutralizzazione dello pseudovirus ancestrale (Wuhan)									
Basale¹									
n1	236	227	230						
GMT (ID ₅₀)	1 355,4	1 259,7	1 222,1						
IC 95% ²	1 141,7; 1 609,2	1 044,1; 1 519,8	1 024,5; 1 457,9						
Giorno 28									
n1	236	227	231	GMTR LB di IC al 95% $>0,67$ criterio di non inferiorità					
GMT aggiustato ³	2 010,2	2 205,6	2 211,1	1,0 Sì	0,9	0,9			
IC 95% ²	1 766,6; 2 310,1	1 926,4; 2 525,1	1 932,9; 2 529,3	0,84; 1,20	0,78; 1,08	0,77; 1,09			

GMFR riferito al giorno 0	1,6	1,9	1,9			
IC 95% ²	1,4; 1,9	1,6; 2,1	1,6; 2,2	Differenza nel SRR ⁶		
Aumento del SRR ≥ 4 volte, ⁴ n3/n2 (%)	53/236 (22,5)	52/227 (22,9)	54/230 (23,5)	0,6	-0,4	-1,0
IC 95% ⁵	17,3; 28,3	17,6; 28,9	18,2; 29,5	-7,2; 8,3	-8,1; 7,2	-8,7; 6,6

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMFR = aumento della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; GMTR = rapporto della media geometrica dei titoli anticorpali; ID₅₀ = diluizione inibitoria al 50%; LB = limite inferiore; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; n1 = numero di partecipanti al set di analisi PP-IMM specifico per il test impostato all'interno di ciascuna visita con dati non mancanti; n2 = numero di partecipanti al set di analisi PP-IMM specifico per il test con dati non mancanti sia il Giorno 0 che il Giorno 28; n3 = numero di partecipanti che hanno riportato un aumento ≥ 4 volte con percentuali calcolate sulla base di n2 come denominatore; NT = non testato; PP-IMM = immunogenicità per protocollo; SRR = tasso di sierorisposta.

¹ Il basale è stato definito come l'ultima valutazione non mancante prima della vaccinazione di richiamo.

² L'IC al 95% per GMT e GMFR è stato calcolato in base alla distribuzione t dei valori trasformati in logaritmo e, quindi trasformati nuovamente nella scala originale per la presentazione.

³ È stata eseguita un'ANCOVA con il gruppo vaccinale e la fascia di età (18-54; ≥ 55 anni) come effetti fissi e il valore basale (Giorno 0) come covariata, includendo tutti i gruppi vaccinali per stimare il GMT aggiustato per tutti i gruppi vaccinali. Ogni confronto a coppie includeva i dati di due gruppi solo per stimare il GMTR aggiustato tra i due gruppi di vaccini. La differenza media tra i gruppi vaccinali e i corrispondenti limiti dell'IC è stata quindi aumentata esponenzialmente per ottenere il rapporto GMT ID₅₀ e i corrispondenti IC al 95%.

⁴ L'SRR è stato definito come percentuale di partecipanti a ciascuna visita post-vaccinazione con un aumento del titolo ≥ 4 volte del livello ID₅₀ rispetto al basale se il valore basale è uguale o superiore al LLOQ o ≥ 4 volte il LLOQ se il valore basale è inferiore al LLOQ e calcolato in base a n2 come denominatore.

⁵ L'IC al 95% per l'SRR è stato calcolato utilizzando il metodo Clopper-Pearson.

⁶ L'IC al 95% per la differenza nell'SRR è stato calcolato in base al metodo di Miettinen e Nurminen.

Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan)

Efficacia clinica

Ciclo di vaccinazione primaria

L'efficacia clinica, la sicurezza e l'immunogenicità di Nuvaxovid sono state valutate in due studi cardine di Fase III controllati con placebo, lo Studio 1 (2019nCoV-301) condotto in Nord America e lo Studio 2 (2019nCoV-302) condotto nel Regno Unito, nonché in uno studio di Fase IIa/b, lo Studio 3 condotto in Sudafrica.

Studio 1 (2019nCoV-301)

Lo Studio 1 è stato uno studio multicentrico di Fase III, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, con uno studio principale sugli adulti condotto su partecipanti di età pari o superiore a 18 anni negli Stati Uniti e in Messico e un'estensione pediatrica svolta in partecipanti di età compresa tra 12 e 17 anni negli Stati Uniti.

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni

Al momento dell'arruolamento nello studio principale sugli adulti, i partecipanti sono stati stratificati per fasce d'età (18-64 anni e ≥ 65 anni) e assegnati alla somministrazione di Nuvaxovid o placebo in rapporto di 2:1. Lo studio ha escluso i partecipanti immunocompromessi in modo significativo a causa di malattia da immunodeficienza; in chemioterapia per neoplasia in atto; in terapia immunosoppressiva cronica o che avevano ricevuto immunoglobuline oppure emoderivati nei 90 giorni precedenti; in stato di gravidanza o allattamento; o con pregressa diagnosi di COVID-19 confermata da esami di laboratorio. Sono stati inclusi partecipanti con comorbilità di base clinicamente stabili, oltre a partecipanti con infezione da HIV ben controllata.

L'arruolamento degli adulti si è concluso nel febbraio del 2021. I partecipanti sono stati seguiti fino a 24 mesi dopo la somministrazione della seconda dose per le valutazioni di sicurezza e di efficacia

contro COVID-19. Dopo l'acquisizione di dati sulla sicurezza sufficienti a sostenere la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, i destinatari iniziali del placebo sono stati invitati a ricevere due iniezioni di Nuvaxovid a 21 giorni di distanza l'una dall'altra, mentre i destinatari iniziali di Nuvaxovid sono stati invitati a ricevere due iniezioni di placebo a 21 giorni di distanza (“crossover in cieco”). A tutti i partecipanti è stata offerta la possibilità di continuare a essere seguiti nello studio.

La popolazione per l'analisi di efficacia primaria (indicata come serie di analisi di efficacia in base al protocollo [PP-EFF]), composta da 24 784 partecipanti che avevano ricevuto due dosi di Nuvaxovid (n=16 898) o placebo (n=7 886) (Dose 1 al Giorno 0; Dose 2 al Giorno 21, con mediana di 21 giorni [IQR 21-23], range 20-60), non ha presentato deviazioni dal protocollo che comportassero l'esclusione dallo studio, né evidenze di infezione da SARS-CoV-2 fino a 7 giorni dopo la seconda dose.

I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e coloro che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi PP-EFF, l'età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid era di 47 anni (range: 18-95 anni); l'88% (n=14 908) aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni, mentre il 12% (n=1 990) aveva un'età pari o superiore a 65 anni; il 48% era di sesso femminile; il 94% proveniva dagli Stati Uniti e il 6% dal Messico; il 76% era bianco, l'11% nero o afro-americano, il 6% indiano d'America (compresi i nativi americani) o nativo dell'Alaska e il 4% era asiatico; il 22% era ispanico o latino. In 16 100 partecipanti (95%) era presente almeno una comorbilità preesistente o una caratteristica dello stile di vita associata a un aumento del rischio di COVID-19 in forma severa. Le comorbilità includevano: obesità (indice di massa corporea [IMC] $\geq 30 \text{ kg/m}^2$); malattia polmonare cronica; diabete mellito di tipo 2; malattia cardiovascolare; malattia renale cronica; o infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Altre caratteristiche ad alto rischio includevano un'età ≥ 65 anni (con o senza comorbilità) oppure un'età < 65 anni con comorbilità e/o condizioni di vita o di lavoro che prevedevano un'esposizione frequente nota a SARS-CoV-2 o ad ambienti densamente popolati.

I casi di COVID-19 sono stati confermati mediante reazione a catena della polimerasi (PCR) da un laboratorio centralizzato. L'efficacia del vaccino è riportata nella Tabella 3.

Tabella 3. Efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 confermata da test PCR con insorgenza a partire da 7 giorni dopo la seconda vaccinazione¹ - serie di analisi PP-EFF; studio 2019nCoV-301

Sottogruppo	Nuvaxovid			Placebo			% Efficacia del vaccino (IC al 95%)
	Partecipanti N	Casi di COVID-19 n (%) ²	Tasso di incidenza per anno per 1 000 persone ²	Partecipanti N	Casi di COVID-19 n (%) ³	Tasso di incidenza per anno per 1 000 persone ²	
Endpoint primario di efficacia							
Tutti i partecipanti	16 880	18 (0,1)	3,36	7 814	72 (0,9)	39,74	91,53% (83,31; 95,70) ^{3,4}

¹ Efficacia del vaccino (VE) valutata nei partecipanti senza deviazioni importanti dal protocollo, risultati sieronegativi (per SARS-CoV-2) al basale e attualmente senza infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio con insorgenza dei sintomi fino a 6 giorni dopo la seconda dose, e sottoposti al regime completo prescritto con il vaccino sperimentale.

² Tasso medio di incidenza della malattia per anno in 1 000 persone.

³ Dato basato sul modello lineare-logaritmico del tasso di incidenza di infezione da SARS-CoV-2 confermata da test PCR utilizzando la regressione di Poisson, con gruppo di trattamento e fasce d'età come effetti fissi e varianza di errore robusto, dove $VE = 100 \times (1 - \text{rischio relativo})$ (Zou 2004).

⁴ Criterio dell'endpoint primario di efficacia per il successo soddisfatto con un limite inferiore dell'intervallo di confidenza (LBCI) $> 30\%$ all'analisi di conferma primaria programmata.

L'efficacia del vaccino Nuvaxovid per la prevenzione dell'insorgenza di COVID-19 a partire da sette giorni dopo la Dose 2 è stata del 91,53% (IC al 95%: 83,31; 95,70). Nessun caso di COVID-19 in forma severa è stato segnalato tra i 16 880 partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid, rispetto a 4 casi di COVID-19 in forma severa segnalati tra gli 7 886 destinatari del placebo nella serie di analisi PP-EFF.

Le analisi per sottogruppi dell'endpoint primario di efficacia hanno mostrato stime di efficacia sovrapponibili per i partecipanti di sesso maschile e femminile e per i gruppi etnici, nonché tra i partecipanti con comorbilità mediche associate ad alto rischio di COVID-19 severa. Non sono state osservate differenze di rilievo nell'efficacia complessiva del vaccino tra i partecipanti a maggior rischio di COVID-19 severa, compresi coloro con 1 o più comorbilità che aumentano il rischio di COVID-19 severa (ad es., IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, malattia polmonare cronica, diabete mellito di tipo 2, malattia cardiovascolare e malattia renale cronica).

I risultati di efficacia rispecchiano l'arruolamento che si è svolto nel periodo in cui, nei due paesi (USA e Messico) in cui è stato condotto lo studio, circolavano prevalentemente ceppi classificati come varianti di preoccupazione o varianti sottoposte a monitoraggio. Il sequenziamento dei dati è stato disponibile per 70 dei 90 casi di endpoint (78%). Di questi, 54 su 70 (77%) sono stati identificati come varianti di preoccupazione o varianti sottoposte a monitoraggio. Le varianti di preoccupazione/sottoposte a monitoraggio più comuni identificate sono state Alfa con 52/90 casi (58%), Beta (2/90, 2%), Gamma (3/90, 3%), Iota con 9/90 casi (10%) ed Epsilon (19/90, 21%).

Efficacia negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

La valutazione dell'efficacia e dell'immunogenicità di Nuvaxovid in partecipanti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni si è svolta negli Stati Uniti nella parte di estensione pediatrica in corso dello studio multicentrico di Fase III, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo 2019nCoV-301. Un totale di 1 799 partecipanti, assegnati in rapporto di 2:1 a ricevere due dosi di Nuvaxovid (n=1 205) o placebo (n=594) mediante iniezione intramuscolare a 21 giorni di distanza l'una dall'altra, costituiva la popolazione per valutare l'efficacia secondo un'analisi Per Protocollo. I partecipanti con conferma di infezione o pregressa infezione dovuta a SARS-CoV-2 al momento della randomizzazione non sono stati inclusi nell'analisi di efficacia primaria.

L'arruolamento degli adolescenti si è concluso nel giugno 2021. I partecipanti sono stati seguiti fino a 24 mesi dopo la somministrazione della seconda dose per le valutazioni di sicurezza, efficacia e immunogenicità contro COVID-19. Dopo un periodo di follow-up di sicurezza di 60 giorni, i destinatari adolescenti iniziali del placebo sono stati invitati a ricevere due iniezioni di Nuvaxovid a 21 giorni di distanza l'una dall'altra, mentre i destinatari iniziali di Nuvaxovid sono stati invitati a ricevere due iniezioni di placebo a 21 giorni di distanza l'una dall'altra (“crossover in cieco”). A tutti i partecipanti è stata offerta la possibilità di continuare a essere seguiti nello studio.

La COVID-19 è stata definita come primo episodio di COVID-19 confermata da test PCR lieve, moderata o severa, con almeno uno o più dei sintomi predefiniti in ciascuna categoria di severità. La COVID-19 lieve è stata definita come febbre, tosse di nuova insorgenza o almeno 2 o più sintomi ulteriori di COVID-19.

Ci sono stati 20 casi di COVID-19 sintomatica lieve confermata da test PCR (Nuvaxovid, n=6 [0,5%]; placebo, n=14 [2,4%]), con una conseguente stima puntuale dell'efficacia del 79,5% (IC al 95%: 46,8%, 92,1%).

Al momento di questa analisi, la variante di preoccupazione (VOC) Delta (lignaggi B.1.617.2 e AY) era la variante predominante presente negli Stati Uniti e rappresentava tutti i casi per i quali sono disponibili i dati di sequenziamento (11/20, 55%).

Immunogenicità negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

Un'analisi della risposta anticorpale neutralizzante anti-SARS-CoV-2 14 giorni dopo la Dose 2 (Giorno 35) è stata condotta nei partecipanti adolescenti sieronegativi alla nucleoproteina (NP) anti-SARS-CoV-2 e PCR-negativi al basale. Le risposte anticorpali neutralizzanti sono state confrontate con quelle osservate nei partecipanti adulti sieronegativi/PCR-negativi di età compresa tra 18 e 25 anni dello studio principale sugli adulti (serie di analisi di immunogenicità in base al protocollo [PP-IMM]), come illustrato nella Tabella 4. La non-inferiorità richiedeva che fossero soddisfatti i tre criteri seguenti: limite inferiore dell'IC bilaterale al 95% per il rapporto della media geometrica dei titoli

(GMT) (GMT 12-17 anni/GMT 18-25 anni) $> 0,67$; stima puntuale del rapporto delle GMT $\geq 0,82$; e limite inferiore dell'IC bilaterale al 95% per la differenza dei tassi di sieroconversione (SCR) (SCR 12-17 anni meno SCR 18-25 anni) $> -10\%$. Questi criteri di non-inferiorità sono stati soddisfatti.

Tabella 4: Rapporto corretto, complessivo e per gruppo di età, della media geometrica dei titoli anticorpali neutralizzanti dosati mediante test di microneutralizzazione per il virus SARS-CoV-2 S di tipo selvaggio al Giorno 35 (serie di analisi PP-IMM)¹

Test	Punto temporale	Estensione pediatrica (da 12 a 17 anni) N=390	Studio principale sugli adulti (da 18 a 25 anni) N=416	Da 12 a 17 anni rispetto a da 18 a 25 anni
		GMT IC al 95% ²	GMT IC al 95% ²	GMR IC al 95% ²
Microneutralizzazione (1/diluizione)	Giorno 35 (14 giorni dopo la Dose 2)	3859,6 (3422,8; 4352,1)	2633,6 (2388,6; 2903,6)	1,46 (1,25; 1,71) ³

Abbreviazioni: ANCOVA = analisi della covarianza; GMR = rapporto GMT, che è definito come il rapporto di 2 GMT per il confronto di 2 coorti di età; GMT = media geometrica dei titoli; IC = intervallo di confidenza; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; MN = microneutralizzazione; N = numero di partecipanti nella serie di analisi PP-IMM specifica per il test in ciascuna parte dello studio con dati di risposta non mancanti a ciascuna visita; PP-IMM = immunogenicità in base al protocollo; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta severa da coronavirus 2.

¹ La tabella include solamente i partecipanti nel gruppo di vaccino attivo.

² Per stimare il GMR, è stata eseguita un'ANCOVA con coorte di età come effetto principale e anticorpi neutralizzanti al test di MN al basale come covariata. I valori di risposta individuali registrati al di sotto dell'LLOQ sono stati impostati a metà dell'LLOQ.

³ Rappresenta popolazioni (n1, n2) definite come:

n1 = numero di partecipanti nello studio principale sugli adulti (da 18 a 25 anni) con risultato degli anticorpi neutralizzanti non mancante

n2 = numero di partecipanti nell'estensione pediatrica (da 12 a 17 anni) con risultato degli anticorpi neutralizzanti non mancante

Studio 2 (2019nCoV-302)

Lo Studio 2 era uno studio multicentrico di Fase III, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, condotto su partecipanti di età compresa tra 18 e 84 anni nel Regno Unito. Al momento dell'arruolamento, i partecipanti sono stati stratificati per fasce d'età (18-64 anni; 65-84 anni) per ricevere Nuvaxovid o placebo. Lo studio ha escluso i partecipanti immunocompromessi in modo significativo a causa di malattia da immunodeficienza; diagnosi oncologica o in terapia oncologica; malattia/disturbo autoimmune; in terapia immunosoppressiva cronica o che avevano ricevuto immunoglobuline oppure emoderivati nei 90 giorni precedenti; disturbo emorragico o uso continuo di anticoagulanti; anamnesi di reazioni allergiche e/o anafilassi; stato di gravidanza; o pregressa diagnosi di COVID-19 confermata in laboratorio. Sono stati inclusi i partecipanti con una malattia clinicamente stabile, definita come malattia che non ha richiesto modifiche della terapia né ricovero ospedaliero per aggravamento delle condizioni di salute durante le 4 settimane prima dell'arruolamento. Non sono stati esclusi dall'arruolamento i partecipanti con infezione nota stabile da HIV, virus dell'epatite C (HCV) o virus dell'epatite B (HBV).

L'arruolamento si è concluso nel novembre del 2020. I partecipanti sono stati seguiti fino a 12 mesi dopo il ciclo di vaccinazione primaria per le valutazioni di sicurezza ed efficacia contro COVID-19.

La serie di analisi di efficacia primaria (PP-EFF) è stata condotta su 13 971 partecipanti che hanno ricevuto due dosi di Nuvaxovid (n=6 979) o placebo (n=6 992) (Dose 1 il Giorno 0; Dose 2 a una mediana di 21 giorni (IQR 21-23), range 16-45) e non hanno presentato deviazioni dal protocollo che comportassero l'esclusione dallo studio, né evidenze di infezione da SARS-CoV-2 fino a 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose (Tabella 5).

I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e i partecipanti che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi PP-EFF, l'età

mediaña dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid era di 56,0 anni (range: 18-84 anni); il 72% (n=5 039) aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni, mentre il 28% (n=1 940) aveva un'età compresa tra 65 e 84 anni; il 49% era di sesso femminile; il 95% era bianco; il 3% era asiatico; < 1% era costituito da più etnie, < 1% era nero o afro-americano; e < 1% era ispanico o latino; il 45% presentava almeno una comorbilità.

L'efficacia del vaccino Nuvaxovid nel prevenire l'insorgenza di COVID-19 a partire da 7 giorni dopo la dose 2 è stata dell'87,2% (IC al 95%: 78,1, 92,5). Non sono stati segnalati casi di COVID-19 severa nei 6 979 partecipanti trattati con Nuvaxovid rispetto ai 6 casi di COVID-19 severa segnalati nei 6 992 pazienti trattati con placebo nel set di analisi PP-EFF.

Tabella 5. Analisi di efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 confermata da test PCR con insorgenza almeno 7 giorni dopo la seconda vaccinazione - (popolazione PP-EFF) Studio 2 (2019nCoV-302)

Sottogruppo	Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan)			Placebo			% Efficacia del vaccino (IC al 95%)
	Partecipanti N	Casi di COVID-19 n (%)	Tasso di incidenza per anno per 1.000 persone ¹	Partecipanti N	Casi di COVID-19 n (%)	Tasso di incidenza per anno per 1.000 persone ¹	
Endpoint primario di efficacia							
Tutti i partecipanti	6 979	15 (0,2)	9,47	6 992	116 (1,7)	73,88	87,2% (78,1, 92,5) ^{2,3}
Analisi per sottogruppi dell'endpoint primario di efficacia							
Età da 18 a 64 anni	5 039	13 (0,3)	18,86	5 042	108 (2,1)	158,12	88,1% (78,8, 93,3) ²
Età da 65 a 84 anni	1 940	2 (0,1) ²	7,08	1 950	8 (0,4) ²	28,33	75,0% (-25,3, 97,4) ⁴

¹ Tasso medio di incidenza della malattia per anno in 1 000 persone.

² Dato basato sul modello lineare-logaritmico di occorrenza utilizzando la regressione di Poisson con funzione legame logaritmica, gruppo di trattamento e stratificazioni (fasce d'età e regione aggregata) come effetti fissi e varianza di errore robusto [Zou 2004].

³ Soddisfatto il criterio dell'endpoint primario di efficacia per il successo con un limite inferiore dell'intervallo di confidenza (LBCI) > 30%; efficacia confermata all'analisi *ad interim*.

⁴ Dato basato sul modello di Clopper-Pearson (dato il numero esiguo di eventi), IC al 95% calcolati utilizzando il metodo binomiale esatto di Clopper-Pearson aggiustato per il tempo totale di sorveglianza.

Questi risultati rispecchiano l'arruolamento che si è svolto nel periodo in cui, nel Regno Unito, circolava la variante B.1.1.7 (Alfa). L'identificazione della variante Alfa si è basata sulla mancata rilevazione del gene S bersaglio al test PCR. I dati disponibili hanno riguardato 118 dei 131 casi di endpoint (90%). Di questi, 80 su 118 (68%) sono stati identificati come variante Alfa, mentre gli altri casi sono stati classificati come non-Alfa.

Sottostudio sulla co-somministrazione di vaccini antinfluenzali stagionali autorizzati

Complessivamente 429 partecipanti sono stati vaccinati in concomitanza con vaccini antinfluenzali stagionali inattivati; 217 partecipanti del sottostudio hanno ricevuto Nuvaxovid e 212 hanno ricevuto il placebo. I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e i partecipanti che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi di immunogenicità secondo il protocollo (PP-IMM), l'età mediaña dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid (n=190) era di 40 anni (range: 22-70 anni); il 94% (n=178) aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni, mentre il 6% (n=12) aveva un'età compresa tra 65 e 84 anni; il 43% era di sesso femminile; il 86% era bianco; il 14% era multietnico o appartenente a minoranze etniche; e il 27% presentava almeno una comorbilità. La somministrazione concomitante non ha comportato una variazione delle risposte immunitarie al vaccino antinfluenzale, misurate dal saggio di emoagglutinoinibizione (HAI). È stata rilevata una riduzione del 30% della risposta anticorpale a Nuvaxovid, valutata da un saggio

IgG anti-*spike* con tassi di sieroconversione simili a quelli dei partecipanti che non avevano ricevuto in concomitanza un vaccino antinfluenzale, vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8.

Studio 3 (2019nCoV-501)

Lo Studio 3 era uno studio multicentrico di Fase IIa/b, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, condotto su partecipanti HIV-negativi di età compresa tra 18 e 84 anni e su soggetti che vivono con HIV (PLWH) di età compresa tra 18 e 64 anni in Sudafrica. I soggetti PLWH erano clinicamente stabili (senza infezioni opportunistiche), in terapia antiretrovirale stabile e altamente attiva e con una carica virale di HIV-1 < 1 000 copie/mL.

L'arruolamento si è concluso nel novembre del 2020.

La serie di analisi di efficacia primaria (PP-EFF) è stata condotta su 2 769 partecipanti che hanno ricevuto due dosi di Nuvaxovid (n=1 413) o placebo (n=1 356), (Dose 1 il Giorno 0; Dose 2 il Giorno 21), non hanno presentato deviazioni dal protocollo che comportassero l'esclusione dallo studio, né evidenze di infezione da SARS-CoV-2 fino a 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose.

I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e i partecipanti che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi PP-EFF, l'età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid era di 28 anni (range: 18-84 anni); il 39% era di sesso femminile; il 94% era nero/afro-americano; il 5% era bianco; il 3% era composto da più etnie; l'1% era asiatico; il 2% era ispanico o latino e il 5,4% era HIV-positivo.

In totale sono stati registrati 168 casi sintomatici lievi, moderati o severi di COVID-19 tra tutti i partecipanti adulti, sieronegativi (al SARS-CoV-2) al basale, per l'analisi completa (serie di analisi PP-EFF) dell'endpoint primario di efficacia, di cui 57 (4,0%) si riferivano a Nuvaxovid e 111 (8,2%) al placebo. L'efficacia vaccinale risultante di Nuvaxovid è stata del 50,7% (IC al 95%: 32,8; 63,9).

Questi risultati rispecchiano l'arruolamento che si è svolto nel periodo in cui, in Sudafrica, circolava la variante B.1.351 (Beta).

Dose di richiamo

Immunogenicità in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni – dopo la dose di richiamo Studio 2019nCoV-101, Parte 2

La sicurezza e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Nuvaxovid sono state valutate in uno studio clinico di Fase II, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, che prevede la somministrazione di una singola dose di richiamo (Studio 2019nCoV-101, Parte 2) in partecipanti adulti sani di età compresa tra 18 e 84 anni, sieronegativi per SARS-CoV-2 al basale. Un totale di 254 partecipanti (serie di analisi completa) ha ricevuto due dosi di Nuvaxovid (0,5 mL, 5 microgrammi a distanza di 3 settimane) come ciclo di vaccinazione primaria. Un sottogruppo di 104 partecipanti ha ricevuto una dose di richiamo di Nuvaxovid circa 6 mesi dopo la Dose 2 del ciclo primario. Una singola dose di richiamo di Nuvaxovid ha prodotto un aumento di circa 84,8 volte dei livelli di anticorpi neutralizzanti, da un GMT di 68,3 prima del richiamo (Giorno 189) a un GMT di 5 834,3 dopo il richiamo (Giorno 217), e un aumento di circa 6,8 volte rispetto a un GMT di picco (14 giorni dopo la Dose 2) di 855,2.

Studio 2019nCoV-501

Nello Studio 3, uno studio di Fase IIa/b, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, la sicurezza e l'immunogenicità della dose di richiamo sono state valutate in partecipanti adulti sani, HIV-negativi, di età compresa tra 18 e 84 anni e in PLWH stabili dal punto di vista medico, di età compresa tra 18 e 64 anni che erano sieronegativi per SARS-CoV-2 al basale. Un totale di 1 169 partecipanti (serie di analisi PP-IMM) ha ricevuto una dose di richiamo di Nuvaxovid circa 6 mesi dopo il completamento della vaccinazione primaria con Nuvaxovid (Giorno 201). È stato dimostrato un aumento di circa 52,2 volte dei livelli di anticorpi neutralizzanti, da un GMT di 69

prima del richiamo (Giorno 201) a un GMT di 3 603 dopo il richiamo (Giorno 236), e un aumento di circa 5,2 volte rispetto a un GMT di picco (14 giorni dopo la Dose 2) di 690.

La sicurezza e l'immunogenicità di vaccini anti-COVID-19 somministrati come dosi di richiamo dopo il completamento di un ciclo di vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato sono state valutate in uno studio indipendente nel Regno Unito.

La sperimentazione multicentrica indipendente, di Fase II, randomizzata, controllata, avviata dallo sperimentatore (CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) ha esaminato l'immunogenicità di un richiamo in adulti di età pari o superiore a 30 anni con anamnesi negativa per infezione da SARS-CoV-2 confermata da esami di laboratorio. Nuvaxovid è stato somministrato almeno 70 giorni dopo il completamento di un ciclo di vaccinazione primaria con ChAdOx1 nCov-19 (Oxford–AstraZeneca) o almeno 84 giorni dopo il completamento di un ciclo di vaccinazione primaria con BNT162b2 (Pfizer–BioNTech). I titoli degli anticorpi neutralizzanti misurati mediante test wild-type sono stati valutati 28 giorni dopo la dose di richiamo. Nel gruppo assegnato a ricevere Nuvaxovid, 115 partecipanti hanno ricevuto un ciclo primario a due dosi di ChAdOx1 nCov-19 e 114 partecipanti hanno ricevuto un ciclo primario a due dosi di BNT162b2 prima della somministrazione di una singola dose di richiamo (0,5 mL) di Nuvaxovid. Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) ha dimostrato di indurre una risposta di richiamo a prescindere dal vaccino impiegato per la vaccinazione primaria.

Dose di richiamo negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

L'efficacia delle dosi di richiamo di Nuvaxovid negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni viene dedotta dai dati raccolti per le dosi di richiamo del vaccino negli adulti degli studi 2019nCoV-101 e 2019nCoV-501, in quanto Nuvaxovid ha dimostrato di indurre una risposta immunitaria e un'efficacia comparabili dopo il ciclo di vaccinazione primaria negli adolescenti quanto negli adulti, e la capacità di potenziare la risposta immunitaria indotta dal vaccino è stata dimostrata negli adulti.

Popolazione anziana

Nuvaxovid è stato valutato in soggetti di età pari o superiore a 18 anni. L'efficacia di Nuvaxovid è risultata costante tra i soggetti anziani (≥ 65 anni) e i soggetti più giovani (18-64 anni) per il ciclo di vaccinazione primaria.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Nuvaxovid in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione di COVID19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

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, tolleranza locale e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Genotossicità e cancerogenicità

Sono stati condotti studi di genotossicità *in vitro* sull'adiuvante Matrix-M. L'adiuvante si è dimostrato non genotossico. Non sono stati eseguiti studi di cancerogenicità. Non si prevede cancerogenicità.

Tossicità riproduttiva

Uno studio di tossicità riproduttiva e dello sviluppo è stato condotto su ratti femmina a cui sono state somministrate quattro dosi intramuscolari (due prima dell'accoppiamento; due durante la gestazione)

di 5 microgrammi di proteina rS di SARS-CoV-2 (una quantità circa 200 volte superiore rispetto alla dose umana di 5 microgrammi su base adattata per peso), con 10 microgrammi di adiuvante Matrix-M (una quantità circa 40 volte superiore rispetto alla dose umana di 50 microgrammi su base adattata per peso). Non sono stati osservati effetti avversi correlati al vaccino su fertilità, gravidanza/allattamento, o sviluppo embrionale/fetale e della prole fino al 21° giorno post-natale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio idrogeno fosfato eptaidrato
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Sodio idrossido (per l' adeguamento del pH)
Acido cloridrico (per l' adeguamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

Adiuvante (Matrix-M)

Colesterolo
Fosfatidilcolina (incluso α -tocoferolo tutto racemico)
Potassio diidrogeno fosfato
Potassio cloruro
Disodio idrogeno fosfato diidrato
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante: vedere anche paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

9 mesi alla temperatura di 2 °C – 8 °C, protetto dalla luce.

Il flaconcino di Nuvaxovid JN.1 chiuso si è dimostrato stabile fino a 12 ore a 25 °C. La temperatura di 25 °C non è la condizione di conservazione o spedizione raccomandata ma può orientare le decisioni per l'uso in caso di escursioni termiche temporanee durante i 9 mesi di conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Flaconcino perforato

Dal punto di vista microbiologico, dopo l'apertura, il vaccino deve essere utilizzato immediatamente. Il flaconcino monodose deve essere smaltito dopo il prelievo e la somministrazione di una dose, vedere paragrafo 6.6.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino monodose

0,5 mL di dispersione in un flaconcino (vetro di Tipo I) con tappo (gomma bromobutilica) e sigillo in alluminio con cappuccio a strappo di plastica blu.

Ogni flaconcino contiene una dose da 0,5 mL.

Confezione: 1 flaconcino monodose o 10 flaconcini monodose

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Questo vaccino deve essere manipolato da un operatore sanitario con tecniche asettiche per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Preparazione per l'uso

- Il vaccino viene fornito pronto per l'uso.
- Il flaconcino chiuso deve essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e tenuto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.
- Immediatamente prima dell'uso, estrarre il flaconcino di vaccino dalla scatola conservata in frigorifero.
- Smaltire il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso dopo il prelievo e la somministrazione di una dose da 0,5 mL.

Ispezione del flaconcino

- Far roteare delicatamente il flaconcino prima del prelievo della dose. Non agitare.
- Ogni flaconcino contiene una dispersione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il contenuto del flaconcino per escludere la presenza di particolato visibile e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.

Somministrazione del vaccino

- Ogni flaconcino contiene una quantità in eccesso per garantire il prelievo di una dose da 0,5 mL dal flaconcino monodose.
- Viene aspirata una dose da 0,5 mL in una siringa sterile attraverso un ago sterile per la somministrazione tramite iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.
- Il vaccino non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.

Eliminazione

- Gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso dopo il prelievo e la somministrazione di una dose.

Smaltimento

- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

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

EU/1/21/1618/007 10 flaconcini monodose (1 dose per flaconcino)
EU/1/21/1618/009 1 flaconcino monodose (1 dose per flaconcino)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 dicembre 2021
Data del rinnovo più recente: 03 ottobre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

▼ 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

Nuvaxovid JN.1 dispersione per preparazione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringhe preriempite monodose.

Una siringa preriempita contiene 1 dose da 0,5 mL, vedere paragrafo 6.5.

Una dose (0,5 mL) contiene 5 microgrammi della proteina *spike** di SARS-CoV-2 (Omicron JN.1) con adiuvante Matrix-M.

L'adiuvante Matrix-M contiene per ogni dose da 0,5 mL: frazione A (42,5 microgrammi) e frazione C (7,5 microgrammi) di estratto di *Quillaja saponaria* Molina.

*Prodotta mediante tecnologia del DNA ricombinante con sistema di espressione di baculovirus in una linea cellulare di insetto derivata da cellule Sf9 della specie *Spodoptera frugiperda*.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per preparazione iniettabile (iniezione).

Dispersione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente (pH 7,2).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nuvaxovid JN.1 è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Nuvaxovid JN.1 viene somministrato per via intramuscolare in dose singola (0,5 mL) a soggetti di età pari o superiore a 12 anni, indipendentemente dal precedente stato vaccinale.

Nei soggetti che sono stati precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Nuvaxovid JN.1 deve essere somministrato almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

Soggetti immunocompromessi

Dosi aggiuntive possono essere somministrate a soggetti gravemente immunocompromessi in conformità con le raccomandazioni nazionali, vedere paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Nuvaxovid JN.1 nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Popolazione anziana

Non è richiesto alcun adeguamento della dose nei soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni.

Modo di somministrazione

Nuvaxovid JN.1 viene somministrato esclusivamente mediante iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.

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

Per le precauzioni da adottare 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.

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.

Raccomandazioni generali

Ipersensibilità e anafilassi

Sono stati segnalati eventi di anafilassi con Nuvaxovid. In caso di reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino devono essere sempre prontamente disponibili un trattamento e una supervisione medica adeguati.

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. A coloro che hanno manifestato anafilassi a una precedente dose di Nuvaxovid non deve essere somministrata un'ulteriore dose del vaccino.

Miocardite e pericardite

A seguito della vaccinazione con Nuvaxovid si riscontra un aumento del rischio di miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi a distanza di pochi giorni dalla vaccinazione e si sono manifestate principalmente entro 14 giorni, vedere paragrafo 4.8.

I dati disponibili suggeriscono che il decorso della miocardite e della pericardite a seguito della vaccinazione non è diverso da quello della miocardite e della pericardite in generale.

Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di miocardite e pericardite. Ai vaccinati (compresi i genitori o le persone che prestano assistenza) deve essere indicato di rivolgersi immediatamente a un medico se sviluppano sintomi indicativi di miocardite o pericardite come dolore toracico (acuto e persistente), respiro affannoso o palpitazioni a seguito della vaccinazione.

Gli operatori sanitari devono consultare le linee guida e/o degli specialisti per la diagnosi e il trattamento di questa condizione.

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'注射 con ago. È importante che vengano adottate precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattia febbrale acuta severa o da infezione acuta. La presenza di un'infezione lieve e/o di febbre di lieve entità non deve comportare il rinvio della vaccinazione.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per le altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti in terapia anticoagulante o che presentano trombocitopenia o disturbi della coagulazione (come l'emofilia), poiché, a seguito di una somministrazione per via intramuscolare, in questi soggetti possono verificarsi eventi di sanguinamento o lividura.

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino sono state valutate in un numero limitato di soggetti immunocompromessi. L'efficacia di Nuvaxovid JN.1 potrebbe essere inferiore nei soggetti immunodepressi.

Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota, in quanto ancora in via di determinazione nelle sperimentazioni cliniche in corso.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la vaccinazione. Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Nuvaxovid JN.1 potrebbe non proteggere tutti i soggetti vaccinati.

Eccipienti

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Potassio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per dose, cioè essenzialmente "senza potassio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La co-somministrazione di Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) con vaccini antinfluenzali inattivati è stata valutata in un numero limitato di partecipanti a un sottostudio esplorativo di una sperimentazione clinica, vedere paragrafo 4.8 e paragrafo 5.1.

La risposta anticorpale a SARS-CoV-2 è stata inferiore quando Nuvaxovid è stato somministrato in concomitanza con un vaccino antinfluenzale inattivato. La rilevanza clinica di questo dato non è nota.

La somministrazione concomitante di Nuvaxovid JN.1 con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Nuvaxovid in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo postnatale, vedere paragrafo 5.3.

La somministrazione di Nuvaxovid JN.1 in gravidanza deve essere considerata solo quando i potenziali benefici superano i potenziali rischi per la madre e per il feto.

Allattamento

Non è noto se Nuvaxovid JN.1 sia escreto nel latte materno umano.

Non si ritiene che Nuvaxovid JN.1 possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistematica a Nuvaxovid JN.1 di donne che allattano è trascurabile.

Fertilità

Gli studi 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

Nuvaxovid JN.1 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono condizionare in modo temporaneo la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan)

Riassunto del profilo di sicurezza dopo il ciclo di vaccinazione primaria

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni

Le reazioni avverse più frequenti dopo la somministrazione di una dose di Nuvaxovid nell'ambito della vaccinazione primaria sono state: dolorabilità in sede di iniezione (75%), dolore in sede di iniezione (62%), stanchezza (53%), mialgia (51%), cefalea (50%), malessere (41%), artralgia (24%) e nausea o vomito (14%). Le reazioni avverse sono state generalmente di severità da lieve a moderata, con una durata media inferiore o uguale a 2 giorni per gli eventi localizzati, e inferiore o uguale a 1 giorno per gli eventi sistematici dopo la vaccinazione.

Complessivamente, è stata osservata un'incidenza più elevata di reazioni avverse nei gruppi di soggetti più giovani: tra gli adulti di età compresa tra 18 e meno di 65 anni rispetto ai soggetti di età pari o superiore a 65 anni.

Reazioni avverse di tipo locale e sistematico sono state segnalate con maggiore frequenza dopo la seconda dose rispetto alla prima.

A seguito della somministrazione concomitante con il vaccino antinfluenzale stagionale, sono state osservate frequenze più elevate di reazioni avverse locali in sede di iniezione di Nuvaxovid (70,1%

dopo la dose 1 e 85,0% dopo la dose 2) e reazioni avverse sistemiche (60,1% dopo la dose 1 e 69,7% dopo la dose 2).

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

La sicurezza di Nuvaxovid negli adolescenti è stata valutata in un'analisi *ad interim* della parte di estensione pediatrica di uno studio in corso multicentrico di Fase III, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo (Studio 2019nCoV-301). Sono stati raccolti dati sulla sicurezza relativi a 2 232 partecipanti statunitensi di età compresa tra 12 e 17 anni, con e senza evidenza di precedente infezione da SARS CoV-2, che hanno ricevuto almeno una dose di Nuvaxovid (n=1 487) o placebo (n=745). Le caratteristiche demografiche erano simili tra i partecipanti che avevano ricevuto Nuvaxovid e coloro che avevano ricevuto il placebo.

Le reazioni avverse più frequenti sono state dolorabilità in sede di iniezione (71%), dolore in sede di iniezione (67%), cefalea (63%), mialgia (57%), stanchezza (54%), malessere (43%), nausea o vomito (23%), artralgia (19%) e piressia (17%). La febbre è stata osservata più frequentemente negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni rispetto agli adulti, con una frequenza che è risultata molto comune negli adolescenti dopo la seconda dose. Le reazioni avverse sono state generalmente di severità da lieve a moderata, con una durata mediana inferiore o uguale a 2 giorni per gli eventi localizzati e inferiore o uguale a 1 giorno per gli eventi sistemicici dopo la vaccinazione.

Riassunto del profilo di sicurezza dopo la dose di richiamo

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni

Le reazioni avverse più frequenti segnalate in seguito alla ricezione di una dose di richiamo di Nuvaxovid dopo la vaccinazione primaria a due dosi sono state dolorabilità in sede di iniezione (73%), dolore in sede di iniezione (61%), stanchezza (53%), dolore muscolare (52%), cefalea (46%), malessere (41%) e dolore articolare (26%).

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

La sicurezza di una dose di richiamo di Nuvaxovid è stata valutata in un'analisi ad interim di uno studio clinico in corso di Fase III (Studio 2019nCoV-301). Un totale di 1 499 partecipanti ha ricevuto una dose di richiamo circa 9 mesi dopo aver ricevuto la Dose 2 del ciclo di vaccinazione primaria. Un sottogruppo di 220 partecipanti che ha ricevuto la dose di richiamo è stato valutato per reazioni avverse sollecitate entro 7 giorni dalla dose di richiamo (serie di analisi di sicurezza ad hoc della dose di richiamo). Tra questi, 190 hanno completato il diario elettronico.

Frequenza e grado delle reazioni avverse sollecitate sono stati maggiori negli adolescenti rispetto agli adulti. Le reazioni avverse sollecitate più frequenti sono state dolorabilità in sede di iniezione (72%), cefalea (68%), stanchezza (66%), dolore in sede di iniezione (64%), dolore muscolare (62%), malessere (47%) e nausea/vomito (26%), con una durata mediana di 1-2 giorni dopo la vaccinazione. Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza tra i partecipanti dal momento della somministrazione della dose di richiamo fino a 28 giorni dopo la somministrazione.

Nuvaxovid JN.1 (Nuvaxovid adattato a Omicron)

La sicurezza di Nuvaxovid JN.1 si deduce dai dati di sicurezza del vaccino Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) e dai dati di sicurezza del vaccino adattato Omicron BA.5.

Una dose di richiamo dei vaccini monovalenti Omicron BA.5 e bivalenti originale/Omicron BA.5 di Nuvaxovid è stata valutata in uno studio di fase 3 in corso su partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (2019nCoV-311 Parte 2). In questo studio, 251 partecipanti hanno ricevuto una dose di richiamo di Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan), 254 hanno ricevuto una dose di richiamo monovalente di Omicron BA.5 e 259 partecipanti hanno ricevuto una dose di richiamo bivalente di Nuvaxovid originale/Omicron BA.5. Il tempo mediano di follow-up dalla vaccinazione di richiamo iniziale è stato di 48 giorni fino alla data di cutoff dei dati del 31 maggio 2023.

Il profilo di sicurezza complessivo per le dosi di richiamo di Nuvaxovid monovalente Omicron BA.5 era simile a quello osservato dopo la dose di richiamo di Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan). Le reazioni avverse più frequenti sono state dolorabilità in sede di iniezione (>50%), dolore in sede di iniezione (>30%), stanchezza (>30%), cefalea (>20%), mialgia (>20%) e malessere (>10%). Non sono state identificate nuove reazioni avverse per le dosi di richiamo di Nuvaxovid monovalente Omicron BA.5. Nella Parte 2 dello studio 2019nCoV-311 la frequenza degli eventi di reattogenicità locali e sistemiche è stata maggiore nelle donne rispetto agli uomini, per tutti i costrutti vaccinali che sono stati testati.

Tabella delle reazioni avverse

Salvo diversa indicazione, le categorie di frequenza si basano sulla sicurezza di Nuvaxovid valutata in 5 studi clinici con un totale di 30 070 partecipanti di età pari o superiore a 18 anni che hanno ricevuto almeno una dose del ciclo primario a due dosi di Nuvaxovid (la durata mediana del follow-up è stata di 84 giorni dopo la dose 2) e uno studio clinico in cui 13 354 partecipanti hanno ricevuto una dose di richiamo del vaccino almeno 6 mesi dopo il ciclo primario a due dosi (mediana di 11 mesi tra il completamento del ciclo primario e la dose di richiamo).

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito secondo le seguenti categorie di frequenza:

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).

In ciascun gruppo di frequenze, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Reazioni avverse negli studi clinici con Nuvaxovid e nell'esperienza post-autorizzazione in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1\,000, < 1/100$)	Raro (da $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Linfoadenopatia		
Disturbi del sistema immunitario					Anafilassi
Patologie del sistema nervoso	Cefalea				Parestesia Ipoestesia
Patologie cardiache					Miocardite Pericardite
Patologie vascolari			Ipertensione ^d		
Patologie gastrointestinali	Nausea o vomito ^a				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea Eritema Prurito Orticaria		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia ^a Artralgia ^a				

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolorabilità in sede di iniezione ^a Dolore in sede di iniezione ^a Stanchezza ^a Malessere ^{a,b}	Arrossamento in sede di iniezione ^{a,c} Tumefazione in sede di iniezione ^a Piressia ^e Dolore a un arto	Prurito in sede di iniezione Brividi	Calore in sede di iniezione	
--	---	--	---	-----------------------------	--

a Questi eventi sono stati osservati con una frequenza maggiore dopo la seconda dose.

b In questo termine sono stati inclusi anche eventi segnalati come malattia simil-influenzale

c Questo termine comprende sia l'arrossamento in sede di iniezione sia l'eritema in sede di iniezione (comune).

d Non sono stati segnalati casi di ipertensione negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni dello studio clinico.

e La piressia è stata osservata più frequentemente negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni rispetto agli adulti, con una frequenza che è risultata molto comune negli adolescenti dopo la seconda dose.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nel corso di tutte le sperimentazioni cliniche, dopo il vaccino è stato osservato un aumento dell'incidenza di ipertensione (n=46; 1,0%) rispetto al placebo (n=22; 0,6%) tra gli adulti più anziani nei 3 giorni successivi alla vaccinazione.

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 sono stati segnalati casi di sovradosaggio. 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: vaccino, subunità proteica, codice ATC: J07BN04

Meccanismo d'azione

Nuvaxovid JN.1 è composto dalla proteina *spike* (S) ricombinante di SARS-CoV-2 Omicron JN.1 purificata a lunghezza completa e stabilizzata nella conformazione di pre-fusione. L'aggiunta dell'adiuvante Matrix-M, a base di saponina, facilita l'attivazione delle cellule del sistema immunitario innato, potenziando il grado della risposta immunitaria specifica contro la proteina S. I due componenti del vaccino inducono le risposte immunitarie dei linfociti B e dei linfociti T contro la proteina S, inclusi gli anticorpi neutralizzanti, che possono contribuire alla protezione contro COVID-19.

Nuvaxovid JN.1 (Nuvaxovid adattato a Omicron)

L'efficacia di Nuvaxovid JN.1 si deduce dai dati di efficacia del vaccino Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) e dai dati di immunogenicità del vaccino adattato del ceppo Omicron BA.5.

Nello studio 2019nCoV-311 Parte 2, un totale di 694 partecipanti di età pari o superiore a 18 anni, che sono stati valutati per l'immunogenicità e avevano precedentemente ricevuto 3 o più dosi del vaccino

Pfizer-BioNTech COVID-19 o del vaccino Moderna COVID-19, hanno ricevuto 1 dei seguenti vaccini come dose di richiamo: Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan), vaccino monovalente Nuvaxovid (Omicron BA.5) o vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5). Le dosi di richiamo sono state somministrate rispettivamente a una mediana di 11-13 mesi dopo l'ultima vaccinazione. I GMR e i tassi di risposta sierologica sono stati valutati 1 mese dopo la vaccinazione.

L'obiettivo primario dello studio era dimostrare la superiorità rispetto al livello del titolo anticorpale neutralizzante lo pseudovirus (ID_{50}) e la non inferiorità rispetto al tasso di sierorisposta della risposta immunitaria anti-Omicron BA.5 indotta da una dose del vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5) relativamente alla risposta suscitata da una dose di Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) e valutare la non inferiorità rispetto al livello di ID_{50} per il ceppo SAR-CoV-2 originale per il vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5) rispetto a Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan).

È stata dimostrata la superiorità dell'anti-Omicron BA.5 ID_{50} per il vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5) rispetto a Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan), poiché il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per GMR era >1 . La non inferiorità dell'anti-originale ID_{50} per il vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5) rispetto a Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) è stata soddisfatta, poiché il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per GMR era $>0,67$.

La non inferiorità del tasso di risposta sierologica alla variante Omicron BA.5 per il vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5) rispetto a Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) è stata soddisfatta poiché il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per la differenza nelle percentuali di partecipanti con risposta sierologica è stata $>-5\%$. Per maggiori dettagli, vedere la Tabella 2.

Le analisi esplorative di immunogenicità hanno incluso una valutazione del rapporto ID_{50} GMT e della differenza nei tassi di sierorisposta per il vaccino monovalente Nuvaxovid Omicron BA.5 rispetto a Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan). Il rapporto GMT successivo alla dose di richiamo con il vaccino monovalente Nuvaxovid Omicron BA.5 rispetto alla dose di richiamo di Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) è stato di 2,5 (IC al 95% a due code: 2,10; 2,94). La differenza nei tassi di risposta sierologica tra la dose di richiamo con il vaccino monovalente Nuvaxovid Omicron BA.5 e la dose di richiamo con Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) è stata del 33,2% (IC a due code al 95%: 25,4%; 40,7%). Sebbene non siano state valutate formalmente, queste risposte avrebbero soddisfatto i tre criteri di successo dello studio.

Tabella 2: Titoli anticorpali neutralizzanti lo pseudovirus Omicron BA.5 e Wuhan (ID_{50}) e tassi di risposta sierologica dopo la vaccinazione di richiamo con vaccino monovalente BA.5 di Nuvaxovid, Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) e Nuvaxovid bivalente originale/Omicron BA.5 – Sottoinsieme del test di neutralizzazione degli pseudovirus PP; Studio 2019nCoV-311 Parte 2

Parametri	Partecipanti ≥ 18 anni			Bivalente vs. originale, soddisfacimento del test di ipotesi	Monovalente Omicron BA.5 vs. originale	Monovalente Omicron BA.5 vs. bivalente			
	Nuvaxovid monovalente Omicron BA.5	Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan)	Nuvaxovid bivalente originale/Omicron BA.5						
Neutralizzazione degli pseudovirus di Omicron BA.5									
Basale¹									
n1	236	227	231						
GMT (ID_{50})	348,4	326,6	293,3						
IC 95% ²	283,9; 427,6	260,0; 410,4	237,3; 362,6						
Giorno 28									

n1	235	227	231	GMTR, LB di IC al 95% >1,0 criterio di superiorità		
GMT aggiustato ³	1 279,1	515,1	1 017,8	2,0 SÌ	2,5 NT	1,3 NT
IC 95% ²	1 119,7; 1 461,1	450,4; 589,0	891,0; 1 162,6	1,69; 2,33	2,10; 2,94	1,06; 1,50
GMFR riferito al Giorno 0	4,4	1,8	3,6			
IC 95% ²	3,8; 5,1	1,6; 2,0	3,2; 4,2	Differenza nel SRR ⁶ LB dell'IC 95% >-5% criterio di non inferiorità		
Aumento del SRR \geq 4 volte, ⁴ n3/n2 (%)	107/235 (45,5)	28/227 (12,3)	92/231 (39,8)	27,5 SÌ	33,2 NT	5,7 NT
IC 95% ⁵	39,0; 52,1	8,4; 17,3	33,5; 46,5	19,8; 35,0	25,4; 40,7	-3,3; 14,6
Neutralizzazione dello pseudovirus ancestrale (Wuhan)						
Basale¹						
n1	236	227	230			
GMT (ID ₅₀)	1 355,4	1 259,7	1 222,1			
IC 95% ²	1 141,7; 1 609,2	1 044,1; 1 519,8	1 024,5; 1 457,9			
Giorno 28						
n1	236	227	231	GMTR LB di IC al 95% >0,67 criterio di non inferiorità		
GMT aggiustato ³	2 010,2	2 205,6	2 211,1	1,0 SÌ	0,9	0,9
IC 95% ²	1 766,6; 2 310,1	1 926,4; 2 525,1	1 932,9; 2 529,3	0,84; 1,20	0,78; 1,08	0,77; 1,09
GMFR riferito al giorno 0	1,6	1,9	1,9			
IC 95% ²	1,4; 1,9	1,6; 2,1	1,6; 2,2	Differenza nel SRR ⁶		
Aumento del SRR \geq 4 volte, ⁴ n3/n2 (%)	53/236 (22,5)	52/227 (22,9)	54/230 (23,5)	0,6	-0,4	-1,0
IC 95% ⁵	17,3; 28,3	17,6; 28,9	18,2; 29,5	-7,2; 8,3	-8,1; 7,2	-8,7; 6,6

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMFR = aumento della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; GMTR = rapporto della media geometrica dei titoli anticorpali; ID₅₀ = diluizione inibitoria al 50%; LB = limite inferiore; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; n1 = numero di partecipanti al set di analisi PP-IMM specifico per il test impostato all'interno di ciascuna visita con dati non mancanti; n2 = numero di partecipanti al set di analisi PP-IMM specifico per il test con dati non mancanti sia il Giorno 0 che il Giorno 28; n3 = numero di partecipanti che hanno riportato un aumento \geq 4 volte con percentuali calcolate sulla base di n2 come denominatore; NT = non testato; PP-IMM = immunogenicità per protocollo; SRR = tasso di sierorisposta.

¹ Il basale è stato definito come l'ultima valutazione non mancante prima della vaccinazione di richiamo.

² L'IC al 95% per GMT e GMFR è stato calcolato in base alla distribuzione t dei valori trasformati in logaritmo e, quindi trasformati nuovamente nella scala originale per la presentazione.

³ È stata eseguita un'ANCOVA con il gruppo vaccinale e la fascia di età (18-54; \geq 55 anni) come effetti fissi e il valore basale (Giorno 0) come covariata, includendo tutti i gruppi vaccinali per stimare il GMT aggiustato per tutti i gruppi vaccinali. Ogni confronto a coppie includeva i dati di due gruppi solo per stimare il GMTR aggiustato tra i due gruppi di vaccini. La differenza media tra i gruppi vaccinali e i corrispondenti limiti dell'IC è stata quindi aumentata esponenzialmente per ottenere il rapporto GMT ID₅₀ e i corrispondenti IC al 95%.

⁴ L'SRR è stato definito come percentuale di partecipanti a ciascuna visita post-vaccinazione con un aumento del titolo ≥ 4 volte del livello ID₅₀ rispetto al basale se il valore basale è uguale o superiore al LLOQ o ≥ 4 volte il LLOQ se il valore basale è inferiore al LLOQ e calcolato in base a n2 come denominatore.

⁵ L'IC al 95% per l'SRR è stato calcolato utilizzando il metodo Clopper-Pearson.

⁶ L'IC al 95% per la differenza nell'SRR è stato calcolato in base al metodo di Miettinen e Nurminen.

Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan)

Efficacia clinica

Ciclo di vaccinazione primaria

L'efficacia clinica, la sicurezza e l'immunogenicità di Nuvaxovid sono state valutate in due studi cardine di Fase III controllati con placebo, lo Studio 1 (2019nCoV-301) condotto in Nord America e lo Studio 2 (2019nCoV-302) condotto nel Regno Unito, nonché in uno studio di Fase IIa/b, lo Studio 3 condotto in Sudafrica.

Studio 1 (2019nCoV-301)

Lo Studio 1 è stato uno studio multicentrico di Fase III, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, con uno studio principale sugli adulti condotto su partecipanti di età pari o superiore a 18 anni negli Stati Uniti e in Messico e un'estensione pediatrica svolta in partecipanti di età compresa tra 12 e 17 anni negli Stati Uniti.

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni

Al momento dell'arruolamento nello studio principale sugli adulti, i partecipanti sono stati stratificati per fasce d'età (18-64 anni e ≥ 65 anni) e assegnati alla somministrazione di Nuvaxovid o placebo in rapporto di 2:1. Lo studio ha escluso i partecipanti immunocompromessi in modo significativo a causa di malattia da immunodeficienza; in chemioterapia per neoplasia in atto; in terapia immunosoppressiva cronica o che avevano ricevuto immunoglobuline oppure emoderivati nei 90 giorni precedenti; in stato di gravidanza o allattamento; o con pregressa diagnosi di COVID-19 confermata da esami di laboratorio. Sono stati inclusi partecipanti con comorbilità di base clinicamente stabili, oltre a partecipanti con infezione da HIV ben controllata.

L'arruolamento degli adulti si è concluso nel febbraio del 2021. I partecipanti sono stati seguiti fino a 24 mesi dopo la somministrazione della seconda dose per le valutazioni di sicurezza e di efficacia contro COVID-19. Dopo l'acquisizione di dati sulla sicurezza sufficienti a sostenere la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, i destinatari iniziali del placebo sono stati invitati a ricevere due iniezioni di Nuvaxovid a 21 giorni di distanza l'una dall'altra, mentre i destinatari iniziali di Nuvaxovid sono stati invitati a ricevere due iniezioni di placebo a 21 giorni di distanza (“crossover in cieco”). A tutti i partecipanti è stata offerta la possibilità di continuare a essere seguiti nello studio.

La popolazione per l'analisi di efficacia primaria (indicata come serie di analisi di efficacia in base al protocollo [PP-EFF]), composta da 24 784 partecipanti che avevano ricevuto due dosi di Nuvaxovid (n=16 898) o placebo (n=7 886) (Dose 1 al Giorno 0; Dose 2 al Giorno 21, con mediana di 21 giorni [IQR 21-23], range 20-60), non ha presentato deviazioni dal protocollo che comportassero l'esclusione dallo studio, né evidenze di infezione da SARS-CoV-2 fino a 7 giorni dopo la seconda dose.

I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e coloro che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi PP-EFF, l'età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid era di 47 anni (range: 18-95 anni); l'88% (n=14 908) aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni, mentre il 12% (n=1 990) aveva un'età pari o superiore a 65 anni; il 48% era di sesso femminile; il 94% proveniva dagli Stati Uniti e il 6% dal Messico; il 76% era bianco, l'11% nero o afro-americano, il 6% indiano d'America (compresi i nativi americani) o nativo dell'Alaska e il 4% era asiatico; il 22% era ispanico o latino. In 16 100 partecipanti (95%) era presente almeno una comorbilità preesistente o una caratteristica dello stile di vita associata a un aumento del rischio di COVID-19 in forma severa. Le comorbilità includevano: obesità (indice di massa corporea [IMC] ≥ 30 kg/m²); malattia polmonare cronica; diabete mellito di tipo 2; malattia

cardiovascolare; malattia renale cronica; o infezione da virus dell’immunodeficienza umana (HIV). Altre caratteristiche ad alto rischio includevano un’età ≥ 65 anni (con o senza comorbilità) oppure un’età < 65 anni con comorbilità e/o condizioni di vita o di lavoro che prevedevano un’esposizione frequente nota a SARS-CoV-2 o ad ambienti densamente popolati.

I casi di COVID-19 sono stati confermati mediante reazione a catena della polimerasi (PCR) da un laboratorio centralizzato. L’efficacia del vaccino è riportata nella Tabella 3.

Tabella 3. Efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 confermata da test PCR con insorgenza a partire da 7 giorni dopo la seconda vaccinazione¹ - serie di analisi PP-EFF; studio 2019nCoV-301

Sottogruppo	Nuvaxovid			Placebo			% Efficacia del vaccino (IC al 95%)
	Partecipanti N	Casi di COVID-19 n (%) ²	Tasso di incidenza per anno per 1 000 persone ²	Partecipanti N	Casi di COVID-19 n (%) ³	Tasso di incidenza per anno per 1 000 persone ²	
Endpoint primario di efficacia							
Tutti i partecipanti	16 880	18 (0,1)	3,36	7 814	72 (0,9)	39,74	91,53% (83,31; 95,70) ^{3,4}

¹ Efficacia del vaccino (VE) valutata nei partecipanti senza deviazioni importanti dal protocollo, risultati sieronegativi (per SARS-CoV-2) al basale e attualmente senza infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio con insorgenza dei sintomi fino a 6 giorni dopo la seconda dose, e sottoposti al regime completo prescritto con il vaccino sperimentale.

² Tasso medio di incidenza della malattia per anno in 1 000 persone.

³ Dato basato sul modello lineare-logaritmico del tasso di incidenza di infezione da SARS-CoV-2 confermata da test PCR utilizzando la regressione di Poisson, con gruppo di trattamento e fasce d’età come effetti fissi e varianza di errore robusto, dove $VE = 100 \times (1 - \text{rischio relativo})$ (Zou 2004).

⁴ Criterio dell’endpoint primario di efficacia per il successo soddisfatto con un limite inferiore dell’intervallo di confidenza (LBCI) $> 30\%$ all’analisi di conferma primaria programmata.

L’efficacia del vaccino Nuvaxovid per la prevenzione dell’insorgenza di COVID-19 a partire da sette giorni dopo la Dose 2 è stata del 91,53% (IC al 95%: 83,31; 95,70). Nessun caso di COVID-19 in forma severa è stato segnalato tra i 16 880 partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid, rispetto a 4 casi di COVID-19 in forma severa segnalati tra gli 7 886 destinatari del placebo nella serie di analisi PP-EFF.

Le analisi per sottogruppi dell’endpoint primario di efficacia hanno mostrato stime di efficacia sovrapponibili per i partecipanti di sesso maschile e femminile e per i gruppi etnici, nonché tra i partecipanti con comorbilità mediche associate ad alto rischio di COVID-19 severa. Non sono state osservate differenze di rilievo nell’efficacia complessiva del vaccino tra i partecipanti a maggior rischio di COVID-19 severa, compresi coloro con 1 o più comorbilità che aumentano il rischio di COVID-19 severa (ad es., IMC ≥ 30 kg/m², malattia polmonare cronica, diabete mellito di tipo 2, malattia cardiovascolare e malattia renale cronica).

I risultati di efficacia rispecchiano l’arruolamento che si è svolto nel periodo in cui, nei due paesi (USA e Messico) in cui è stato condotto lo studio, circolavano prevalentemente ceppi classificati come varianti di preoccupazione o varianti sottoposte a monitoraggio. Il sequenziamento dei dati è stato disponibile per 70 dei 90 casi di endpoint (78%). Di questi, 54 su 70 (77%) sono stati identificati come varianti di preoccupazione o varianti sottoposte a monitoraggio. Le varianti di preoccupazione/sottoposte a monitoraggio più comuni identificate sono state Alfa con 52/90 casi (58%), Beta (2/90, 2%), Gamma (3/90, 3%), Iota con 9/90 casi (10%) ed Epsilon (19/90, 21%).

Efficacia negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

La valutazione dell’efficacia e dell’immunogenicità di Nuvaxovid in partecipanti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni si è svolta negli Stati Uniti nella parte di estensione pediatrica in corso dello studio multicentrico di Fase III, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo 2019nCoV-301. Un totale di 1 799 partecipanti, assegnati in rapporto di 2:1 a ricevere due dosi di

Nuvaxovid (n=1 205) o placebo (n=594) mediante iniezione intramuscolare a 21 giorni di distanza l’una dall’altra, costituiva la popolazione per valutare l’efficacia secondo un’analisi Per Protocollo. I partecipanti con conferma di infezione o pregressa infezione dovuta a SARS-CoV-2 al momento della randomizzazione non sono stati inclusi nell’analisi di efficacia primaria.

L’arruolamento degli adolescenti si è concluso nel giugno 2021. I partecipanti sono stati seguiti fino a 24 mesi dopo la somministrazione della seconda dose per le valutazioni di sicurezza, efficacia e immunogenicità contro COVID-19. Dopo un periodo di follow-up di sicurezza di 60 giorni, i destinatari adolescenti iniziali del placebo sono stati invitati a ricevere due iniezioni di Nuvaxovid a 21 giorni di distanza l’una dall’altra, mentre i destinatari iniziali di Nuvaxovid sono stati invitati a ricevere due iniezioni di placebo a 21 giorni di distanza l’una dall’altra (“crossover in cieco”). A tutti i partecipanti è stata offerta la possibilità di continuare a essere seguiti nello studio.

La COVID-19 è stata definita come primo episodio di COVID-19 confermata da test PCR lieve, moderata o severa, con almeno uno o più dei sintomi predefiniti in ciascuna categoria di severità. La COVID-19 lieve è stata definita come febbre, tosse di nuova insorgenza o almeno 2 o più sintomi ulteriori di COVID-19.

Ci sono stati 20 casi di COVID-19 sintomatica lieve confermata da test PCR (Nuvaxovid, n=6 [0,5%]; placebo, n=14 [2,4%]), con una conseguente stima puntuale dell’efficacia del 79,5% (IC al 95%: 46,8%, 92,1%).

Al momento di questa analisi, la variante di preoccupazione (VOC) Delta (lignaggi B.1.617.2 e AY) era la variante predominante presente negli Stati Uniti e rappresentava tutti i casi per i quali sono disponibili i dati di sequenziamento (11/20, 55%).

Immunogenicità negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

Un’analisi della risposta anticorpale neutralizzante anti-SARS-CoV-2 14 giorni dopo la Dose 2 (Giorno 35) è stata condotta nei partecipanti adolescenti sieronegativi alla nucleoproteina (NP) anti-SARS-CoV-2 e PCR-negativi al basale. Le risposte anticorpali neutralizzanti sono state confrontate con quelle osservate nei partecipanti adulti sieronegativi/PCR-negativi di età compresa tra 18 e 25 anni dello studio principale sugli adulti (serie di analisi di immunogenicità in base al protocollo [PP-IMM]), come illustrato nella Tabella 4. La non-inferiorità richiedeva che fossero soddisfatti i tre criteri seguenti: limite inferiore dell’IC bilaterale al 95% per il rapporto della media geometrica dei titoli (GMT) (GMT 12-17 anni/GMT 18-25 anni) $> 0,67$; stima puntuale del rapporto delle GMT $\geq 0,82$; e limite inferiore dell’IC bilaterale al 95% per la differenza dei tassi di sieroconversione (SCR) (SCR 12-17 anni meno SCR 18-25 anni) $> -10\%$. Questi criteri di non-inferiorità sono stati soddisfatti.

Tabella 4: Rapporto corretto, complessivo e per gruppo di età, della media geometrica dei titoli anticorpali neutralizzanti dosati mediante test di microneutralizzazione per il virus SARS-CoV-2 S di tipo selvaggio al Giorno 35 (serie di analisi PP-IMM)¹

Test	Punto temporale	Estensione pediatrica (da 12 a 17 anni) N=390	Studio principale sugli adulti (da 18 a 25 anni) N=416	Da 12 a 17 anni rispetto a da 18 a 25 anni
		GMT IC al 95% ²	GMT IC al 95% ²	GMR IC al 95% ²
Microneutralizzazione (1/diluizione)	Giorno 35 (14 giorni dopo la Dose 2)	3859,6 (3422,8; 4352,1)	2633,6 (2388,6; 2903,6)	1,46 (1,25; 1,71) ³

Abbreviazioni: ANCOVA = analisi della covarianza; GMR = rapporto GMT, che è definito come il rapporto di 2 GMT per il confronto di 2 coorti di età; GMT = media geometrica dei titoli; IC = intervallo di confidenza; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; MN = microneutralizzazione; N = numero di partecipanti nella serie di analisi PP-IMM specifica per il test in ciascuna parte dello studio con dati di risposta non mancanti a ciascuna visita; PP-IMM = immunogenicità in base al protocollo; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta severa da coronavirus 2.

¹ La tabella include solamente i partecipanti nel gruppo di vaccino attivo.

² Per stimare il GMR, è stata eseguita un'ANCOVA con coorte di età come effetto principale e anticorpi neutralizzanti al test di MN al basale come covariata. I valori di risposta individuali registrati al di sotto dell'LLOQ sono stati impostati a metà dell'LLOQ.

³ Rappresenta popolazioni (n1, n2) definite come:

n1 = numero di partecipanti nello studio principale sugli adulti (da 18 a 25 anni) con risultato degli anticorpi neutralizzanti non mancante

n2 = numero di partecipanti nell'estensione pediatrica (da 12 a 17 anni) con risultato degli anticorpi neutralizzanti non mancante

Studio 2 (2019nCoV-302)

Lo Studio 2 era uno studio multicentrico di Fase III, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, condotto su partecipanti di età compresa tra 18 e 84 anni nel Regno Unito. Al momento dell'arruolamento, i partecipanti sono stati stratificati per fasce d'età (18-64 anni; 65-84 anni) per ricevere Nuvaxovid o placebo. Lo studio ha escluso i partecipanti immunocompromessi in modo significativo a causa di malattia da immunodeficienza; diagnosi oncologica o in terapia oncologica; malattia/disturbo autoimmune; in terapia immunosoppressiva cronica o che avevano ricevuto immunoglobuline oppure emoderivati nei 90 giorni precedenti; disturbo emorragico o uso continuo di anticoagulanti; anamnesi di reazioni allergiche e/o anafilassi; stato di gravidanza; o pregressa diagnosi di COVID-19 confermata in laboratorio. Sono stati inclusi i partecipanti con una malattia clinicamente stabile, definita come malattia che non ha richiesto modifiche della terapia né ricovero ospedaliero per aggravamento delle condizioni di salute durante le 4 settimane prima dell'arruolamento. Non sono stati esclusi dall'arruolamento i partecipanti con infezione nota stabile da HIV, virus dell'epatite C (HCV) o virus dell'epatite B (HBV).

L'arruolamento si è concluso nel novembre del 2020. I partecipanti sono stati seguiti fino a 12 mesi dopo il ciclo di vaccinazione primaria per le valutazioni di sicurezza ed efficacia contro COVID-19.

La serie di analisi di efficacia primaria (PP-EFF) è stata condotta su 13 971 partecipanti che hanno ricevuto due dosi di Nuvaxovid (n=6 979) o placebo (n=6 992) (Dose 1 il Giorno 0; Dose 2 a una mediana di 21 giorni (IQR 21-23), range 16-45) e non hanno presentato deviazioni dal protocollo che comportassero l'esclusione dallo studio, né evidenze di infezione da SARS-CoV-2 fino a 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose (Tabella 5).

I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e i partecipanti che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi PP-EFF, l'età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid era di 56,0 anni (range: 18-84 anni); il 72% (n=5 039) aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni, mentre il 28% (n=1 940) aveva un'età compresa tra 65 e 84 anni; il 49% era di sesso femminile; il 95% era bianco; il 3% era asiatico; < 1% era costituito da più etnie, < 1% era nero o afro-americano; e < 1% era ispanico o latino; il 45% presentava almeno una comorbilità.

L'efficacia del vaccino Nuvaxovid nel prevenire l'insorgenza di COVID-19 a partire da 7 giorni dopo la dose 2 è stata dell'87,2% (IC al 95%: 78,1, 92,5). Non sono stati segnalati casi di COVID-19 severa nei 6 979 partecipanti trattati con Nuvaxovid rispetto ai 6 casi di COVID-19 severa segnalati nei 6 992 pazienti trattati con placebo nel set di analisi PP-EFF.

Tabella 5. Analisi di efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 confermata da test PCR con insorgenza almeno 7 giorni dopo la seconda vaccinazione - (popolazione PP-EFF) Studio 2 (2019nCoV-302)

Sottogruppo	Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan)			Placebo			% Efficacia del vaccino (IC al 95%)
	Partecipanti N	Casi di COVID-19 n (%)	Tasso di incidenza per anno per 1.000 persone ¹	Partecipanti N	Casi di COVID-19 n (%)	Tasso di incidenza per anno per 1.000 persone ¹	
Endpoint primario di efficacia							
Tutti i partecipanti	6 979	15 (0,2)	9,47	6 992	116 (1,7)	73,88	87,2% (78,1; 92,5) ^{2,3}
Analisi per sottogruppi dell'endpoint primario di efficacia							
Età da 18 a 64 anni	5 039	13 (0,3)	18,86	5 042	108 (2,1)	158,12	88,1% (78,8; 93,3) ²
Età da 65 a 84 anni	1 940	2 (0,1) ²	7,08	1 950	8 (0,4) ²	28,33	75,0% (-25,3; 97,4) ⁴

¹ Tasso medio di incidenza della malattia per anno in 1 000 persone.

² Dato basato sul modello lineare-logaritmico di occorrenza utilizzando la regressione di Poisson con funzione legame logaritmica, gruppo di trattamento e stratificazioni (fasce d'età e regione aggregata) come effetti fissi e varianza di errore robusto [Zou 2004].

³ Soddisfatto il criterio dell'endpoint primario di efficacia per il successo con un limite inferiore dell'intervallo di confidenza (LBCI) > 30%; efficacia confermata all'analisi *ad interim*.

⁴ Dato basato sul modello di Clopper-Pearson (dato il numero esiguo di eventi), IC al 95% calcolati utilizzando il metodo binomiale esatto di Clopper-Pearson aggiustato per il tempo totale di sorveglianza.

Questi risultati rispecchiano l'arruolamento che si è svolto nel periodo in cui, nel Regno Unito, circolava la variante B.1.1.7 (Alfa). L'identificazione della variante Alfa si è basata sulla mancata rilevazione del gene S bersaglio al test PCR. I dati disponibili hanno riguardato 118 dei 131 casi di endpoint (90%). Di questi, 80 su 118 (68%) sono stati identificati come variante Alfa, mentre gli altri casi sono stati classificati come non-Alfa.

Sottostudio sulla co-somministrazione di vaccini antinfluenzali stagionali autorizzati

Complessivamente 429 partecipanti sono stati vaccinati in concomitanza con vaccini antinfluenzali stagionali inattivati; 217 partecipanti del sottostudio hanno ricevuto Nuvaxovid e 212 hanno ricevuto il placebo. I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e i partecipanti che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi di immunogenicità secondo il protocollo (PP-IMM), l'età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid (n=190) era di 40 anni (range: 22-70 anni); il 94% (n=178) aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni, mentre il 6% (n=12) aveva un'età compresa tra 65 e 84 anni; il 43% era di sesso femminile; l'86% era bianco; il 14% era multietnico o appartenente a minoranze etniche; e il 27% presentava almeno una comorbilità. La somministrazione concomitante non ha comportato una variazione delle risposte immunitarie al vaccino antinfluenzale, misurate dal saggio di emoagglutinoinibizione (HAI). È stata rilevata una riduzione del 30% della risposta anticorpale a Nuvaxovid, valutata da un saggio IgG anti-*spike* con tassi di sieroconversione simili a quelli dei partecipanti che non avevano ricevuto in concomitanza un vaccino antinfluenzale, vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8.

Studio 3 (2019nCoV-501)

Lo Studio 3 era uno studio multicentrico di Fase IIa/b, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, condotto su partecipanti HIV-negativi di età compresa tra 18 e 84 anni e su soggetti che vivono con HIV (PLWH) di età compresa tra 18 e 64 anni in Sudafrica. I soggetti PLWH erano clinicamente stabili (senza infezioni opportunistiche), in terapia antiretrovirale stabile e altamente attiva e con una carica virale di HIV-1 < 1 000 copie/mL.

L'arruolamento si è concluso nel novembre del 2020.

La serie di analisi di efficacia primaria (PP-EFF) è stata condotta su 2 769 partecipanti che hanno ricevuto due dosi di Nuvaxovid (n=1 413) o placebo (n=1 356), (Dose 1 il Giorno 0; Dose 2 il Giorno 21), non hanno presentato deviazioni dal protocollo che comportassero l'esclusione dallo studio, né evidenze di infezione da SARS-CoV-2 fino a 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose.

I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e i partecipanti che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi PP-EFF, l'età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid era di 28 anni (range: 18-84 anni); il 39% era di sesso femminile; il 94% era nero/afro-americano; il 5% era bianco; il 3% era composto da più etnie; l'1% era asiatico; il 2% era ispanico o latino e il 5,4% era HIV-positivo.

In totale sono stati registrati 168 casi sintomatici lievi, moderati o severi di COVID-19 tra tutti i partecipanti adulti, sieronegativi (al SARS-CoV-2) al basale, per l'analisi completa (serie di analisi PP-EFF) dell'endpoint primario di efficacia, di cui 57 (4,0%) si riferivano a Nuvaxovid e 111 (8,2%) al placebo. L'efficacia vaccinale risultante di Nuvaxovid è stata del 50,7% (IC al 95%: 32,8; 63, 9).

Questi risultati rispecchiano l'arruolamento che si è svolto nel periodo in cui, in Sudafrica, circolava la variante B.1.351 (Beta).

Dose di richiamo

Immunogenicità in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni – dopo la dose di richiamo Studio 2019nCoV-101, Parte 2

La sicurezza e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Nuvaxovid sono state valutate in uno studio clinico di Fase II, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, che prevede la somministrazione di una singola dose di richiamo (Studio 2019nCoV-101, Parte 2) in partecipanti adulti sani di età compresa tra 18 e 84 anni, sieronegativi per SARS-CoV-2 al basale. Un totale di 254 partecipanti (serie di analisi completa) ha ricevuto due dosi di Nuvaxovid (0,5 mL, 5 microgrammi a distanza di 3 settimane) come ciclo di vaccinazione primaria. Un sottogruppo di 104 partecipanti ha ricevuto una dose di richiamo di Nuvaxovid circa 6 mesi dopo la Dose 2 del ciclo primario. Una singola dose di richiamo di Nuvaxovid ha prodotto un aumento di circa 84,8 volte dei livelli di anticorpi neutralizzanti, da un GMT di 68,3 prima del richiamo (Giorno 189) a un GMT di 5 834,3 dopo il richiamo (Giorno 217), e un aumento di circa 6,8 volte rispetto a un GMT di picco (14 giorni dopo la Dose 2) di 855,2.

Studio 2019nCoV-501

Nello Studio 3, uno studio di Fase IIa/b, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, la sicurezza e l'immunogenicità della dose di richiamo sono state valutate in partecipanti adulti sani, HIV-negativi, di età compresa tra 18 e 84 anni e in PLWH stabili dal punto di vista medico, di età compresa tra 18 e 64 anni che erano sieronegativi per SARS-CoV-2 al basale. Un totale di 1 169 partecipanti (serie di analisi PP-IMM) ha ricevuto una dose di richiamo di Nuvaxovid circa 6 mesi dopo il completamento della vaccinazione primaria con Nuvaxovid (Giorno 201). È stato dimostrato un aumento di circa 52,2 volte dei livelli di anticorpi neutralizzanti, da un GMT di 69 prima del richiamo (Giorno 201) a un GMT di 3 603 dopo il richiamo (Giorno 236), e un aumento di circa 5,2 volte rispetto a un GMT di picco (14 giorni dopo la Dose 2) di 690.

La sicurezza e l'immunogenicità di vaccini anti-COVID-19 somministrati come dosi di richiamo dopo il completamento di un ciclo di vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato sono state valutate in uno studio indipendente nel Regno Unito.

La sperimentazione multicentrica indipendente, di Fase II, randomizzata, controllata, avviata dallo sperimentatore (CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) ha esaminato l'immunogenicità di un richiamo in adulti di età pari o superiore a 30 anni con anamnesi negativa per infezione da SARS-CoV-2 confermata da esami di laboratorio. Nuvaxovid è stato somministrato almeno 70 giorni dopo il completamento di un ciclo di vaccinazione primaria con ChAdOx1 nCov-19 (Oxford–AstraZeneca) o

almeno 84 giorni dopo il completamento di un ciclo di vaccinazione primaria con BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). I titoli degli anticorpi neutralizzanti misurati mediante test wild-type sono stati valutati 28 giorni dopo la dose di richiamo. Nel gruppo assegnato a ricevere Nuvaxovid, 115 partecipanti hanno ricevuto un ciclo primario a due dosi di ChAdOx1 nCov-19 e 114 partecipanti hanno ricevuto un ciclo primario a due dosi di BNT162b2 prima della somministrazione di una singola dose di richiamo (0,5 mL) di Nuvaxovid. Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) ha dimostrato di indurre una risposta di richiamo a prescindere dal vaccino impiegato per la vaccinazione primaria.

Dose di richiamo negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

L'efficacia delle dosi di richiamo di Nuvaxovid negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni viene dedotta dai dati raccolti per le dosi di richiamo del vaccino negli adulti degli studi 2019nCoV-101 e 2019nCoV-501, in quanto Nuvaxovid ha dimostrato di indurre una risposta immunitaria e un'efficacia comparabili dopo il ciclo di vaccinazione primaria negli adolescenti quanto negli adulti, e la capacità di potenziare la risposta immunitaria indotta dal vaccino è stata dimostrata negli adulti.

Popolazione anziana

Nuvaxovid è stato valutato in soggetti di età pari o superiore a 18 anni. L'efficacia di Nuvaxovid è risultata costante tra i soggetti anziani (≥ 65 anni) e i soggetti più giovani (18-64 anni) per il ciclo di vaccinazione primaria.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Nuvaxovid in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione di COVID19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

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, tolleranza locale e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Genotossicità e cancerogenicità

Sono stati condotti studi di genotossicità *in vitro* sull'adiuvante Matrix-M. L'adiuvante si è dimostrato non genotossico. Non sono stati eseguiti studi di cancerogenicità. Non si prevede cancerogenicità.

Tossicità riproduttiva

Uno studio di tossicità riproduttiva e dello sviluppo è stato condotto su ratti femmina a cui sono state somministrate quattro dosi intramuscolari (due prima dell'accoppiamento; due durante la gestazione) di 5 microgrammi di proteina rS di SARS-CoV-2 (una quantità circa 200 volte superiore rispetto alla dose umana di 5 microgrammi su base adattata per peso), con 10 microgrammi di adiuvante Matrix-M (una quantità circa 40 volte superiore rispetto alla dose umana di 50 microgrammi su base adattata per peso). Non sono stati osservati effetti avversi correlati al vaccino su fertilità, gravidanza/allattamento, o sviluppo embrionale/fetale e della prole fino al 21° giorno post-natale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio idrogeno fosfato eptaidrato

Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Sodio idrossido (per l' adeguamento del pH)
Acido cloridrico (per l' adeguamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

Adiuvante (Matrix-M)

Colesterolo
Fosfatidilcolina (incluso α -tocoferolo tutto racemico)
Potassio diidrogeno fosfato
Potassio cloruro
Disodio idrogeno fosfato diidrato
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante: vedere anche paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

9 mesi alla temperatura di 2 °C – 8 °C, protetto dalla luce.

La siringa preriempita deve essere gettata dopo la somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita

0,5 mL di dispersione in una siringa preriempita (vetro di Tipo I) con tappo a stantuffo e capsula di chiusura senza ago o co-confezionata con un ago separato.

Ogni siringa preriempita contiene una dose da 0,5 mL.

Confezione:

10 siringhe preriempite

1 siringa preriempita

1 siringa preriempita con un ago separato

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Questo vaccino deve essere manipolato da un operatore sanitario con tecniche asettiche per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Preparazione per l'uso

- Il vaccino viene fornito pronto per l'uso.
- La siringa preriempita deve essere conservata a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e tenuta nell'imballaggio esterno per proteggerla dalla luce.
- Immediatamente prima dell'uso, estrarre la siringa preriempita dalla scatola conservata in frigorifero.
- Ogni siringa preriempita è esclusivamente monouso.

Ispezione della siringa preriempita

- Non agitare la siringa preriempita.
- Ogni siringa preriempita contiene una dispersione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il contenuto della siringa preriempita per escludere la presenza di particolato visibile e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.
- Non usare la siringa preriempita se la capsula di chiusura è stata rimossa o è assente.
- Non usare la siringa preriempita in presenza di perdite o crepe visibili.

Somministrazione della siringa preriempita

- Siringa preriempita senza ago
 - Gli aghi non sono inclusi nelle scatole delle siringhe preriempite.
 - Utilizzare un ago sterile della misura appropriata per un'iniezione intramuscolare (aghi da 21 gauge o più sottili).
- Siringa preriempita con un ago separato
 - Usare un ago incluso nella confezione.
- Tenendo la capsula di chiusura della siringa preriempita rivolta verso l'alto, rimuoverla ruotandola in senso antiorario finché si stacca. Rimuovere la capsula di chiusura con un movimento lento e continuo. Non tirare la capsula di chiusura mentre viene ruotata.
- Applicare l'ago ruotandolo in senso orario fino a fissarlo saldamente sulla siringa.
- Togliere il cappuccio dall'ago quando si è pronti per la somministrazione.
- Somministrare l'intera dose per via intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.

Eliminazione

- Gettare la siringa preriempita dopo la somministrazione.

Smaltimento

- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie

82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

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

EU/1/21/1618/011	10 siringhe preriempite (1 dose per siringa)
EU/1/21/1618/012	1 siringa preriempita (1 dose per siringa)
EU/1/21/1618/013	1 siringa preriempita + 1 ago (1 dose per siringa)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 dicembre 2021

Data del rinnovo più recente: 03 ottobre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE 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**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Serum Institute of India Pvt. Ltd.
S. No. 105-110, Manjari BK, Tal -Haveli, Pune-412307, Maharashtra, India

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novavax CZ a.s.
Líbalova 2348/1, Chodov, 149 00 Praha 4, Repubblica Ceca

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 per i medicinali.

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 per i 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).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA DELL'IMBALLAGGIO ESTERNO – 2 FLACONCINI; 10 FLACONCINI / 10 dosi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nuvaxovid dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

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

Ogni dose contiene 5 microgrammi di proteina *spike* ricombinante di SARS-CoV-2 con adiuvante Matrix-M

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Adiuvante Matrix-M: frazione A e frazione C di estratto di *Quillaja saponaria* Molina

Eccipienti: disodio idrogeno fosfato eptaidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato diidrato, sodio cloruro, polisorbato 80, colesterolo, fosfatidilcolina (incluso α -tocoferolo tutto racemico), potassio diidrogeno fosfato, potassio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili. Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile

10 flaconcini multidose

2 flaconcini multidose

Ogni flaconcino contiene 10 dosi da 0,5 mL

5 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.



Per maggiori informazioni, effettuare la scansione o visitare il sito
www.NovavaxCovidVaccine.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Dopo la prima perforazione, conservare a 2 °C – 8 °C, usare entro 12 ore, o entro 6 ore se conservato a temperatura ambiente (massimo 25 °C).

Conservare nell'imballaggio originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francia

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

EU/1/21/1618/001
EU/1/21/1618/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

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

ETICHETTA DEL FLACONCINO - FLACONCINO MULTIDOSE (10 DOSI)

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

Nuvaxovid dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

i.m.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 dosi da 0,5 mL
5 mL

6. ALTRO

Data:
Ora:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA DELL'IMBALLAGGIO ESTERNO – 2 FLACONCINI; 10 FLACONCINI / 5 dosi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nuvaxovid dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

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

Ogni dose contiene 5 microgrammi di proteina *spike* ricombinante di SARS-CoV-2 con adiuvante Matrix-M

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Adiuvante Matrix-M: frazione A e frazione C di estratto di *Quillaja saponaria* Molina

Eccipienti: disodio idrogeno fosfato eptaidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato diidrato, sodio cloruro, polisorbato 80, colesterolo, fosfatidilcolina (incluso α -tocoferolo tutto racemico), potassio diidrogeno fosfato, potassio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili. Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile

10 flaconcini multidose

2 flaconcini multidose

Ogni flaconcino contiene 5 dosi da 0,5 mL

2,5 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.



Per maggiori informazioni, effettuare la scansione o visitare il sito
www.NovavaxCovidVaccine.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Dopo la prima perforazione, conservare a 2 °C – 8 °C, usare entro 12 ore o entro 6 ore se conservato a temperatura ambiente (massimo 25 °C).

Conservare nell'imballaggio originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francia

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

EU/1/21/1618/002

EU/1/21/1618/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

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

ETICHETTA DEL FLACONCINO - FLACONCINO MULTIDOSE (5 DOSI)

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

Nuvaxovid dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

i.m.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 dosi da 0,5 mL
2,5 mL

6. ALTRO

Data:
Ora:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA DELL'IMBALLAGGIO ESTERNO – 2 FLACONCINI; 10 FLACONCINI / 5 dosi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nuvaxovid XBB.1.5 dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

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

Ogni dose contiene 5 microgrammi di proteina *spike* ricombinante di SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) con adiuvante Matrix-M

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Adiuvante Matrix-M: frazione A e frazione C di estratto di *Quillaja saponaria* Molina

Eccipienti: disodio idrogeno fosfato eptaidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato diidrato, sodio cloruro, polisorbato 80, colesterolo, fosfatidilcolina (incluso α -tocoferolo tutto racemico), potassio diidrogeno fosfato, potassio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili. Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile

10 flaconcini multidose

2 flaconcini multidose

Ogni flaconcino contiene 5 dosi da 0,5 mL

2,5 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.



Per maggiori informazioni, effettuare la scansione o visitare il sito
www.NovavaxCovidVaccine.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Dopo la prima perforazione, conservare a 2 °C – 8 °C, usare entro 12 ore o entro 6 ore se conservato a temperatura ambiente (massimo 25 °C).

Conservare nell'imballaggio originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francia

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

EU/1/21/1618/006
EU/1/21/1618/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

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

ETICHETTA DEL FLACONCINO - FLACONCINO MULTIDOSE (5 DOSI)

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

Nuvaxovid XBB.1.5 dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

i.m.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 dosi da 0,5 mL
2,5 mL

6. ALTRO

Data:
Ora:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ETICHETTA DELL'IMBALLAGGIO ESTERNO – 1 FLACONCINO; 10 FLACONCINI / 1 dose****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nuvaxovid XBB.1.5 dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

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

Ogni dose contiene 5 microgrammi di proteina *spike* ricombinante di SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) con adiuvante Matrix-M

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Adiuvante Matrix-M: frazione A e frazione C di estratto di *Quillaja saponaria* Molina

Eccipienti: disodio idrogeno fosfato eptaidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato diidrato, sodio cloruro, polisorbato 80, colesterolo, fosfatidilcolina (incluso α -tocoferolo tutto racemico), potassio diidrogeno fosfato, potassio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili. Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile

10 flaconcini monodose

Un flaconcino monodose

Ogni flaconcino contiene 1 dose da 0,5 mL

0,5 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.



Per maggiori informazioni, effettuare la scansione o visitare il sito
www.NovavaxCovidVaccine.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso dopo il prelievo e la somministrazione di una dose.

Conservare nell'imballaggio originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francia

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

EU/1/21/1618/005

EU/1/21/1618/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

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

ETICHETTA DEL FLACONCINO – FLACONCINO MONODOSE

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

Nuvaxovid XBB.1.5 dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

i.m.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose da 0,5 mL
0,5 mL

6. ALTRO

Aprire qui

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA DELL'IMBALLAGGIO ESTERNO – 1 FLACONCINO; 10 FLACONCINI / 1 dose

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nuvaxovid JN.1 dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

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

Ogni dose contiene 5 microgrammi di proteina *spike* ricombinante di SARS-CoV-2 (Omicron JN.1) con adiuvante Matrix-M

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Adiuvante Matrix-M: frazione A e frazione C di estratto di *Quillaja saponaria* Molina

Eccipienti: disodio idrogeno fosfato eptaidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato diidrato, sodio cloruro, polisorbato 80, colesterolo, fosfatidilcolina (incluso α -tocoferolo tutto racemico), potassio diidrogeno fosfato, potassio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili. Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile

10 flaconcini monodose

Un flaconcino monodose

Ogni flaconcino contiene 1 dose da 0,5 mL

0,5 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.



Per maggiori informazioni, effettuare la scansione o visitare il sito
www.NovavaxCovidVaccine.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso dopo il prelievo e la somministrazione di una dose.

Conservare nell'imballaggio originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francia

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

EU/1/21/1618/007

EU/1/21/1618/009

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

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

ETICHETTA DEL FLACONCINO – FLACONCINO MONODOSE

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

Nuvaxovid JN.1 dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

i.m.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose da 0,5 mL
0,5 mL

6. ALTRO

Aprire qui

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**ETICHETTA DELL'IMBALLAGGIO ESTERNO – 1 SIRINGA PRERIEMPITA;
10 SIRINGHE PRERIEMPITE / 1 dose**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nuvaxovid JN.1 dispersione per preparazione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

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

Ogni dose contiene 5 microgrammi di proteina *spike* ricombinante di SARS-CoV-2 (Omicron JN.1) con adiuvante Matrix-M

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Adiuvante Matrix-M: frazione A e frazione C di estratto di *Quillaja saponaria* Molina

Eccipienti: disodio idrogeno fosfato eptaidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato diidrato, sodio cloruro, polisorbato 80, colesterolo, fosfatidilcolina (incluso α -tocoferolo tutto racemico), potassio diidrogeno fosfato, potassio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili. Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile

10 siringhe preriempite

1 siringa preriempita

1 siringa preriempita con ago

Ogni siringa preriempita contiene 1 dose da 0,5 mL
0,5 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.



Per maggiori informazioni, effettuare la scansione o visitare il sito
www.NovavaxCovidVaccine.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Gettare la siringa preiempita dopo la somministrazione.

Conservare nell'imballaggio originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francia

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

EU/1/21/1618/011

EU/1/21/1618/012

EU/1/21/1618/013

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

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

ETICHETTA – SIRINGA PRERIEMPITA

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

Nuvaxovid JN.1 dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

i.m.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose da 0,5 mL
0,5 mL

6. ALTRO

Aprire qui

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Nuvaxovid dispersione per preparazione iniettabile

Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

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

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è Nuvaxovid e a cosa serve

Nuvaxovid è un vaccino usato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2.

Nuvaxovid viene somministrato a soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le naturali difese dell'organismo) a produrre anticorpi e globuli bianchi specializzati per contrastare il virus, allo scopo di fornire protezione contro COVID-19. Nessuno dei componenti di questo vaccino può causare COVID-19.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Nuvaxovid

Nuvaxovid non le deve essere somministrato

- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Nuvaxovid:

- se ha già avuto una reazione allergica grave o da mettere a rischio la vita dopo aver ricevuto qualsiasi altro vaccino per iniezione o dopo che le è stato somministrato Nuvaxovid in passato;
- se è svenuto dopo qualsiasi iniezione con ago;
- se ha febbre alta (oltre 38 °C) o un'infezione grave. Tuttavia, se ha una febbre leggera o un'infezione alle vie respiratorie superiori simile a un raffreddore, potrà ricevere la vaccinazione;
- se ha problemi di sanguinamento, è facilmente suscettibile alla formazione di lividi oppure usa un medicinale per prevenire i coaguli di sangue;

- se il suo sistema immunitario non funziona correttamente (immunodeficienza) o se sta assumendo medicinali che indeboliscono il sistema immunitario (come corticosteroidi a dosi elevate, immunosoppressori o medicinali contro i tumori).

Dopo la vaccinazione con Nuvaxovid si osserva un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore), vedere paragrafo 4.

Queste condizioni possono svilupparsi a distanza di pochi giorni dalla vaccinazione e si sono manifestate principalmente entro 14 giorni.

A seguito della vaccinazione deve prestare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, come respiro corto, palpitazioni e dolore al torace, e, se si manifestano, deve rivolgersi immediatamente a un medico.

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte (o ha dubbi al riguardo), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Nuvaxovid.

Come per qualsiasi vaccino, il ciclo di vaccinazione con 2 dosi di Nuvaxovid potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono e la durata di questa protezione non è nota.

Bambini

Nuvaxovid non è raccomandato per bambini e adolescenti di età inferiore a 12 anni. Attualmente non sono disponibili informazioni sull'uso di Nuvaxovid in bambini e adolescenti di età inferiore a 12 anni.

Altri medicinali e Nuvaxovid

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

Gravidanza e allattamento

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni degli effetti indesiderati di Nuvaxovid elencati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) potrebbero ridurre temporaneamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (per esempio la sensazione di svenimento o di capogiro, oppure la sensazione di estrema stanchezza).

Eviti di guidare o di usare macchinari se non si sente bene dopo la vaccinazione. Prima di guidare veicoli o di usare macchinari, attenda che eventuali effetti del vaccino siano passati.

Nuvaxovid contiene sodio e potassio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di potassio (39 milligrammi) per dose, cioè essenzialmente "senza potassio".

3. Come viene somministrato Nuvaxovid

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Nuvaxovid sarà somministrato sotto forma di due iniezioni distinte da 0,5 mL.

Il medico, il farmacista o l'infermiere inietterà il vaccino in un muscolo, generalmente nella parte superiore del braccio.

Per completare il ciclo di questo vaccino, si raccomanda di ricevere la seconda dose di Nuvaxovid 3 settimane dopo la prima dose.

In soggetti di età pari o superiore a 12 anni, è possibile somministrare una dose di richiamo di Nuvaxovid circa 3 mesi dopo la seconda dose.

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

Se dimentica l'appuntamento per la seconda iniezione di Nuvaxovid, chieda consiglio al medico o all'infermiere. Se salta l'iniezione programmata, la protezione da COVID-19 potrebbe essere incompleta.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte degli effetti indesiderati scompare entro pochi giorni dall'insorgenza. Se i sintomi persistono, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Come per altri vaccini, potrebbe avvertire dolore o disagio nel punto di iniezione oppure potrebbe osservare un certo rossore e gonfiore in corrispondenza di questo punto. Tuttavia, queste reazioni scompaiono generalmente entro pochi giorni.

Si rivolga **urgentemente** a un medico se accusa uno qualsiasi dei seguenti segni e sintomi di reazione allergica:

- sensazione di svenimento o capogiro
- alterazioni del battito cardiaco
- respiro affannoso
- respiro sibilante
- gonfiore delle labbra, del viso o della gola
- orticaria o eruzione cutanea
- nausea o vomito
- dolore allo stomaco

Si rivolga al medico o all'infermiere se dovesse manifestarsi qualsiasi altro effetto indesiderato. Questi possono essere:

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

- cefalea
- nausea o vomito
- dolori muscolari
- dolori articolari
- dolore o dolorabilità nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- sensazione di estrema stanchezza (affaticamento)
- malessere generale

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

- rossore nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- gonfiore nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- febbre ($>38^{\circ}\text{C}$)
- dolore o fastidio nel braccio, nella mano, nella gamba e/o nel piede (dolore agli arti)

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

- ingrossamento dei linfonodi
- ipertensione
- prurito sulla pelle, eruzione cutanea oppure orticaria
- rossore della pelle
- prurito sulla pelle nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- brividi

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):

- calore nella sede in cui viene praticata l'iniezione

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

- grave reazione allergica
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, soprattutto della pelle (ipoestesia)
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite), che possono comportare respiro corto, palpitazioni o dolore al torace

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Nuvaxovid

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

Il medico, il farmacista o l'infermiere è responsabile della conservazione di questo vaccino e dello smaltimento corretto del prodotto non utilizzato.

Le informazioni sulla conservazione, la scadenza, l'impiego e la manipolazione sono riportate nella sezione destinata agli operatori sanitari alla fine di questo foglio illustrativo.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nuvaxovid

- Una dose (0,5 mL) di Nuvaxovid contiene 5 microgrammi di proteina *spike** di SARS-CoV-2 con adiuvante Matrix-M.

*Prodotta tramite tecnologia del DNA ricombinante con sistema di espressione di baculovirus in una linea cellulare di insetto derivata da cellule Sf9 della specie *Spodoptera frugiperda*

- Matrix-M è incluso in questo vaccino come adiuvante. Gli adiuvanti sono sostanze contenute in alcuni vaccini per accelerare, migliorare e/o prolungare gli effetti protettivi del vaccino. L'adiuvante Matrix-M contiene la frazione A (42,5 microgrammi) e la frazione C (7,5 microgrammi) di estratto di *Quillaja saponaria* Molina per ogni dose da 0,5 mL.
- Gli altri componenti (eccipienti) contenuti in Nuvaxovid sono:
 - disodio idrogeno fosfato eptaidrato
 - sodio diidrogeno fosfato monoidrato
 - disodio idrogeno fosfato diidrato

- sodio cloruro
- polisorbato 80
- colesterolo
- fosfatidilcolina (incluso α -tocoferolo tutto racemico)
- potassio diidrogeno fosfato
- potassio cloruro
- sodio idrossido (per l' adeguamento del pH)
- acido cloridrico (per l' adeguamento del pH)
- acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Nuvaxovid e contenuto della confezione

- Dispersione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente (pH 7,2).

Flaconcino da 5 dosi

- 2,5 mL di dispersione per preparazione iniettabile in un flaconcino con tappo di gomma e cappuccio a strappo di plastica blu.
- Confezione: 2 flaconcini multidose o 10 flaconcini multidose. Ogni flaconcino contiene 5 dosi da 0,5 mL.

Flaconcino da 10 dosi

- 5 mL di dispersione per preparazione iniettabile in un flaconcino con tappo di gomma e cappuccio a strappo di plastica blu.
- Confezione: 2 flaconcini multidose o 10 flaconcini multidose. Ogni flaconcino contiene 10 dosi da 0,5 mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

Produttore

Novavax CZ a.s.
Líbalova 2348/1, Chodov
149 00 Praha 4
Repubblica Ceca

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

België/ Belgique /Belgien

Sanofi Belgium
tel: +32 2 710.54.00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 2 4942 480

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 9140

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tel: +45 4516 7000

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 54 54 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
BIANEE A.E.
Τηλ: +30.210.8009111

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Ísland
Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ.: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 6164 750

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0055

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394 275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
Sanofi-aventis Norge AS
Tel: + 47 67 10 71 00

Österreich
Sanofi-Aventis GmbH
Tel: +43 (1) 80185-0.

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Effettuare la scansione del codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in lingue diverse.



Oppure visitare il sito: <https://www.NovavaxCovidVaccine.com>

Altre fonti d'informazioni

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

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Somministrare Nuvaxovid per via intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio, in due dosi a 3 settimane di distanza l'una dall'altra.

In soggetti di età pari o superiore a 12 anni, è possibile somministrare una dose di richiamo di Nuvaxovid circa 3 mesi dopo la seconda dose.

Tracciabilità

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

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Non usare questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad/EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo vaccino deve essere manipolato da un operatore sanitario con tecniche asettiche per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Preparazione per l'uso

- Il vaccino viene fornito pronto per l'uso.
- Il flaconcino chiuso deve essere conservato in frigorifero (2 °C e 8 °C) e tenuto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.
- Immediatamente prima dell'uso, estrarre il flaconcino di vaccino dalla scatola conservata in frigorifero.
- Registrare la data e l'ora di smaltimento sull'etichetta del flaconcino. Usare entro 12 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o 6 ore a temperatura ambiente (massimo 25 °C) dalla prima perforazione.

Ispezione del flaconcino

- Far roteare delicatamente il flaconcino multidose prima del prelievo di una dose e tra un prelievo e l'altro. Non agitare.
- Ogni flaconcino multidose contiene una dispersione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il contenuto del flaconcino per escludere la presenza di particolato visibile e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.

Somministrazione del vaccino

- Ogni flaconcino contiene una quantità in eccesso per garantire il prelievo di un massimo di 5 dosi (flaconcino da 2,5 mL) o 10 dosi (flaconcino da 5 mL) da 0,5 mL ciascuna.
- Ogni dose da 0,5 mL viene aspirata in una siringa sterile attraverso un ago sterile per la somministrazione tramite iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.
 - Il vaccino non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.
 - Non accumulare il vaccino in eccesso da più flaconcini.

Conservazione dopo la prima perforazione con ago

- Conservare il flaconcino aperto a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 12 ore o a temperatura ambiente (massimo 25 °C) per un massimo di 6 ore dopo la prima perforazione.

Eliminazione

- Eliminare il vaccino se non viene utilizzato entro 12 ore se conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o per 6 ore se conservato a temperatura ambiente dopo la prima perforazione del flaconcino.

Smaltimento

- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Nuvaxovid XBB.1.5 dispersione per preparazione iniettabile Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

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

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.

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

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Nuvaxovid XBB.1.5 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Nuvaxovid XBB.1.5
3. Come viene somministrato Nuvaxovid XBB.1.5
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nuvaxovid XBB.1.5
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Nuvaxovid XBB.1.5 e a cosa serve

Nuvaxovid XBB.1.5 è un vaccino usato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2.

Nuvaxovid XBB.1.5 viene somministrato a soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le naturali difese dell'organismo) a produrre anticorpi e globuli bianchi specializzati per contrastare il virus, allo scopo di fornire protezione contro COVID-19. Nessuno dei componenti di questo vaccino può causare COVID-19.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Nuvaxovid XBB.1.5

Nuvaxovid XBB.1.5 non deve essere somministrato

- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Nuvaxovid XBB.1.5:

- se ha già avuto una reazione allergica grave o da mettere a rischio la vita dopo aver ricevuto qualsiasi altro vaccino per iniezione o dopo che le è stato somministrato Nuvaxovid o Nuvaxovid XBB.1.5 in passato;
- se è svenuto dopo qualsiasi iniezione con ago;
- se ha febbre alta (oltre 38 °C) o un'infezione grave. Tuttavia, se ha una febbre leggera o un'infezione alle vie respiratorie superiori simile a un raffreddore, potrà ricevere la vaccinazione;
- se ha problemi di sanguinamento, è facilmente suscettibile alla formazione di lividi oppure usa un medicinale per prevenire i coaguli di sangue;

- se il suo sistema immunitario non funziona correttamente (immunodeficienza) o se sta assumendo medicinali che indeboliscono il sistema immunitario (come corticosteroidi a dosi elevate, immunosoppressori o medicinali contro i tumori).

Dopo la vaccinazione con Nuvaxovid si osserva un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore), vedere paragrafo 4.

Queste condizioni possono svilupparsi a distanza di pochi giorni dalla vaccinazione e si sono manifestate principalmente entro 14 giorni.

A seguito della vaccinazione deve prestare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, come respiro corto, palpitazioni e dolore al torace, e, se si manifestano, deve rivolgersi immediatamente a un medico.

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte (o ha dubbi al riguardo), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Nuvaxovid XBB.1.5.

Come per qualsiasi vaccino, una singola dose di Nuvaxovid XBB.1.5 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono e la durata di questa protezione non è nota.

Bambini

Nuvaxovid XBB.1.5 non è raccomandato per bambini e adolescenti di età inferiore a 12 anni. Attualmente non sono disponibili informazioni sull'uso di Nuvaxovid XBB.1.5 in bambini e adolescenti di età inferiore a 12 anni.

Altri medicinali e Nuvaxovid XBB.1.5

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

Gravidanza e allattamento

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni degli effetti indesiderati di Nuvaxovid XBB.1.5 elencati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) potrebbero ridurre temporaneamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (per esempio la sensazione di svenimento o di capogiro, oppure la sensazione di estrema stanchezza).

Eviti di guidare o di usare macchinari se non si sente bene dopo la vaccinazione. Prima di guidare veicoli o di usare macchinari, attenda che eventuali effetti del vaccino siano passati.

Nuvaxovid XBB.1.5 contiene sodio e potassio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di potassio (39 milligrammi) per dose, cioè essenzialmente "senza potassio".

3. Come viene somministrato Nuvaxovid XBB.1.5

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Nuvaxovid XBB.1.5 sarà somministrato sotto forma di una singola iniezione da 0,5 mL.

Se in precedenza ha ricevuto un vaccino anti-COVID-19, Nuvaxovid XBB.1.5 deve essere somministrato almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

Il medico, il farmacista o l'infermiere inietterà il vaccino in un muscolo, generalmente nella parte superiore del braccio.

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

Dosi aggiuntive (0,5 mL) di Nuvaxovid XBB.1.5 possono essere somministrate a discrezione del medico, prendendo in considerazione le condizioni cliniche in linea con le raccomandazioni nazionali.

Soggetti immunocompromessi

Se il suo sistema immunitario non funziona correttamente, possono essere somministrate dosi aggiuntive in linea con le raccomandazioni nazionali.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte degli effetti indesiderati scompare entro pochi giorni dall'insorgenza. Se i sintomi persistono, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Come per altri vaccini, potrebbe avvertire dolore o disagio nel punto di iniezione oppure potrebbe osservare un certo rossore e gonfiore in corrispondenza di questo punto. Tuttavia, queste reazioni scompaiono generalmente entro pochi giorni.

Si rivolga **urgentemente** a un medico se accusa uno qualsiasi dei seguenti segni e sintomi di reazione allergica:

- sensazione di svenimento o capogiro
- alterazioni del battito cardiaco
- respiro affannoso
- respiro sibilante
- gonfiore delle labbra, del viso o della gola
- orticaria o eruzione cutanea
- nausea o vomito
- dolore allo stomaco

Si rivolga al medico o all'infermiere se dovesse manifestarsi qualsiasi altro effetto indesiderato. Questi possono essere:

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

- cefalea
- nausea o vomito
- dolori muscolari
- dolori articolari
- dolore o dolorabilità nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- sensazione di estrema stanchezza (affaticamento)
- malessere generale

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

- rossore nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- gonfiore nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- febbre ($>38^{\circ}\text{C}$)
- dolore o fastidio nel braccio, nella mano, nella gamba e/o nel piede (dolore agli arti)

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

- ingrossamento dei linfonodi

- ipertensione
- prurito sulla pelle, eruzione cutanea oppure orticaria
- rossore della pelle
- prurito sulla pelle nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- brividi

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):

- calore nella sede in cui viene praticata l'iniezione

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

- grave reazione allergica
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, soprattutto della pelle (ipoestesia)
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite), che possono comportare respiro corto, palpitazioni o dolore al torace

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Nuvaxovid XBB.1.5

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

Il medico, il farmacista o l'infermiere è responsabile della conservazione di questo vaccino e dello smaltimento corretto del prodotto non utilizzato.

Le informazioni sulla conservazione, la scadenza, l'impiego e la manipolazione sono riportate nella sezione destinata agli operatori sanitari alla fine di questo foglio illustrativo.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nuvaxovid XBB.1.5

- Una dose (0,5 mL) di Nuvaxovid XBB.1.5 contiene 5 microgrammi di proteina *spike** di SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) con adiuvante Matrix-M.

*Prodotta tramite tecnologia del DNA ricombinante con sistema di espressione di baculovirus in una linea cellulare di insetto derivata da cellule Sf9 della specie *Spodoptera frugiperda*

- Matrix-M è incluso in questo vaccino come adiuvante. Gli adiuvanti sono sostanze contenute in alcuni vaccini per accelerare, migliorare e/o prolungare gli effetti protettivi del vaccino. L'adiuvante Matrix-M contiene la frazione A (42,5 microgrammi) e la frazione C (7,5 microgrammi) di estratto di *Quillaja saponaria* Molina per ogni dose da 0,5 mL.
- Gli altri componenti (eccipienti) contenuti in Nuvaxovid XBB.1.5 sono:
 - disodio idrogeno fosfato eptaidrato
 - sodio diidrogeno fosfato monoidrato
 - disodio idrogeno fosfato diidrato
 - sodio cloruro
 - polisorbato 80

- colesterolo
- fosfatidilcolina (incluso α -tocoferolo tutto racemico)
- potassio diidrogeno fosfato
- potassio cloruro
- sodio idrossido (per l' adeguamento del pH)
- acido cloridrico (per l' adeguamento del pH)
- acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Nuvaxovid XBB.1.5 e contenuto della confezione

- Dispersione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente (pH 7,2).

Flaconcino monodose da 1 dose

- 0,5 mL di dispersione per preparazione iniettabile in un flaconcino con tappo di gomma e cappuccio a strappo di plastica blu.
- Confezione: 1 flaconcino monodose o 10 flaconcini monodose. Ogni flaconcino contiene 1 dose da 0,5 mL.

Flaconcino multidose da 5 dosi

- 2,5 mL di dispersione per preparazione iniettabile in un flaconcino con tappo di gomma e cappuccio a strappo di plastica blu.
- Confezione: 2 flaconcini multidose o 10 flaconcini multidose. Ogni flaconcino contiene 5 dosi da 0,5 mL

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

Produttore

Novavax CZ a.s.
Líbalova 2348/1, Chodov
149 00 Praha 4
Repubblica Ceca

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

België/ Belgique /Belgien
Sanofi Belgium
tel: +32 2 710.54.00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 9140

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0055

Danmark

Malta

Sanofi A/S
Tel: +45 4516 7000

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 54 54 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
BIANEE A.E.
Τηλ: +30.210.8009111

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Ísland
Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ.: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 6164 750

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394 275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
Sanofi-aventis Norge AS
Tel: + 47 67 10 71 00

Österreich
Sanofi-Aventis GmbH
Tel: +43 (1) 80185-0.

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Effettuare la scansione del codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in lingue diverse.



Oppure visitare il sito: <https://www.NovavaxCovidVaccine.com>

Altre fonti d'informazioni

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

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Somministrare Nuvaxovid XBB.1.5 per via intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio, come singola dose.

Nei soggetti che sono stati precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Nuvaxovid XBB.1.5 deve essere somministrato almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

Dosi aggiuntive possono essere somministrate a soggetti gravemente immunocompromessi in conformità con le raccomandazioni nazionali.

Tracciabilità

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

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Non usare questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad/EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo vaccino deve essere manipolato da un operatore sanitario con tecniche asettiche per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Preparazione per l'uso

- Il vaccino viene fornito pronto per l'uso.
- Il flaconcino chiuso deve essere conservato in frigorifero (2 °C – 8 °C) e tenuto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.
- Immediatamente prima dell'uso, estrarre il flaconcino di vaccino dalla scatola conservata in frigorifero.
- Flaconcino monodose
 - Gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso dopo il prelievo e la somministrazione di una dose.
- Flaconcino multidose
 - Utilizzare entro 12 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o 6 ore a temperatura ambiente (massimo 25 °C) dopo la prima perforazione con l'ago. Registrare la data e l'ora di smaltimento sull'etichetta del flaconcino.

Ispezione del flaconcino

- Far ruotare delicatamente il flaconcino prima del prelievo della dose. Non agitare. Far ruotare delicatamente il flaconcino multidose prima del prelievo di ogni dose aggiuntiva.
- Ogni flaconcino contiene una dispersione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il contenuto del flaconcino per escludere la presenza di particolato visibile e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.

Somministrazione del vaccino

- Ogni flaconcino contiene una quantità in eccesso per garantire il prelievo di una dose da 0,5 mL dal flaconcino monodose o di un massimo di 5 dosi da 0,5 mL dal flaconcino multidose (flaconcino da 2,5 mL).
- Ogni dose da 0,5 mL viene aspirata in una siringa sterile attraverso un ago sterile per la somministrazione tramite iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.
 - Il vaccino non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.
 - Non accumulare il vaccino in eccesso da più flaconcini.

Conservazione dopo la prima perforazione con ago del flaconcino multidose

- Conservare il flaconcino multidose aperto a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 12 ore o a temperatura ambiente (massimo 25 °C) per un massimo di 6 ore dopo la prima perforazione.

Eliminazione

- Flaconcino monodose
 - Gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso dopo il prelievo e la somministrazione di una dose.
- Flaconcino multidose
 - Eliminare il vaccino se non viene utilizzato entro 12 ore se conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o per 6 ore se conservato a temperatura ambiente dopo la prima perforazione del flaconcino.

Smaltimento

- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Nuvaxovid JN.1 dispersione per preparazione iniettabile Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

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

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.

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

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Nuvaxovid JN.1 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Nuvaxovid JN.1
3. Come viene somministrato Nuvaxovid JN.1
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nuvaxovid JN.1
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Nuvaxovid JN.1 e a cosa serve

Nuvaxovid JN.1 è un vaccino usato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2.

Nuvaxovid JN.1 viene somministrato a soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le naturali difese dell'organismo) a produrre anticorpi e globuli bianchi specializzati per contrastare il virus, allo scopo di fornire protezione contro COVID-19. Nessuno dei componenti di questo vaccino può causare COVID-19.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Nuvaxovid JN.1

Nuvaxovid JN.1 non le deve essere somministrato

- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Nuvaxovid JN.1:

- se ha già avuto una reazione allergica grave o da mettere a rischio la vita dopo aver ricevuto qualsiasi altro vaccino per iniezione o dopo che le è stato somministrato Nuvaxovid o Nuvaxovid JN.1 in passato;
- se è svenuto dopo qualsiasi iniezione con ago;
- se ha febbre alta (oltre 38 °C) o un'infezione grave. Tuttavia, se ha una febbre leggera o un'infezione alle vie respiratorie superiori simile a un raffreddore, potrà ricevere la vaccinazione;
- se ha problemi di sanguinamento, è facilmente suscettibile alla formazione di lividi oppure usa un medicinale per prevenire i coaguli di sangue;

- se il suo sistema immunitario non funziona correttamente (immunodeficienza) o se sta assumendo medicinali che indeboliscono il sistema immunitario (come corticosteroidi a dosi elevate, immunosoppressori o medicinali contro i tumori).

Dopo la vaccinazione con Nuvaxovid si osserva un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore), vedere paragrafo 4.

Queste condizioni possono svilupparsi a distanza di pochi giorni dalla vaccinazione e si sono manifestate principalmente entro 14 giorni.

A seguito della vaccinazione deve prestare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, come respiro corto, palpitazioni e dolore al torace, e, se si manifestano, deve rivolgersi immediatamente a un medico.

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte (o ha dubbi al riguardo), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Nuvaxovid JN.1.

Come per qualsiasi vaccino, una singola dose di Nuvaxovid JN.1 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono e la durata di questa protezione non è nota.

Bambini

Nuvaxovid JN.1 non è raccomandato per bambini e adolescenti di età inferiore a 12 anni. Attualmente non sono disponibili informazioni sull'uso di Nuvaxovid JN.1 in bambini e adolescenti di età inferiore a 12 anni.

Altri medicinali e Nuvaxovid JN.1

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

Gravidanza e allattamento

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni degli effetti indesiderati di Nuvaxovid JN.1 elencati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) potrebbero ridurre temporaneamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (per esempio la sensazione di svenimento o di capogiro, oppure la sensazione di estrema stanchezza).

Eviti di guidare o di usare macchinari se non si sente bene dopo la vaccinazione. Prima di guidare veicoli o di usare macchinari, attenda che eventuali effetti del vaccino siano passati.

Nuvaxovid JN.1 contiene sodio e potassio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di potassio (39 milligrammi) per dose, cioè essenzialmente "senza potassio".

3. Come viene somministrato Nuvaxovid JN.1

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Nuvaxovid JN.1 sarà somministrato sotto forma di una singola iniezione da 0,5 mL.

Se in precedenza ha ricevuto un vaccino anti-COVID-19, Nuvaxovid JN.1 deve essere somministrato almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

Il medico, il farmacista o l'infermiere inietterà il vaccino in un muscolo, generalmente nella parte superiore del braccio.

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

Dosi aggiuntive (0,5 mL) di Nuvaxovid JN.1 possono essere somministrate a discrezione del medico, prendendo in considerazione le condizioni cliniche in linea con le raccomandazioni nazionali.

Soggetti immunocompromessi

Se il suo sistema immunitario non funziona correttamente, possono essere somministrate dosi aggiuntive in linea con le raccomandazioni nazionali.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte degli effetti indesiderati scompare entro pochi giorni dall'insorgenza. Se i sintomi persistono, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Come per altri vaccini, potrebbe avvertire dolore o disagio nel punto di iniezione oppure potrebbe osservare un certo rossore e gonfiore in corrispondenza di questo punto. Tuttavia, queste reazioni scompaiono generalmente entro pochi giorni.

Si rivolga **urgentemente** a un medico se accusa uno qualsiasi dei seguenti segni e sintomi di reazione allergica:

- sensazione di svenimento o capogiro
- alterazioni del battito cardiaco
- respiro affannoso
- respiro sibilante
- gonfiore delle labbra, del viso o della gola
- orticaria o eruzione cutanea
- nausea o vomito
- dolore allo stomaco

Si rivolga al medico o all'infermiere se dovesse manifestarsi qualsiasi altro effetto indesiderato. Questi possono essere:

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

- cefalea
- nausea o vomito
- dolori muscolari
- dolori articolari
- dolore o dolorabilità nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- sensazione di estrema stanchezza (affaticamento)
- malessere generale

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

- rossore nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- gonfiore nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- febbre ($>38^{\circ}\text{C}$)
- dolore o fastidio nel braccio, nella mano, nella gamba e/o nel piede (dolore agli arti)

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

- ingrossamento dei linfonodi

- ipertensione
- prurito sulla pelle, eruzione cutanea oppure orticaria
- rossore della pelle
- prurito sulla pelle nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- brividi

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):

- calore nella sede in cui viene praticata l'iniezione

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

- grave reazione allergica
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, soprattutto della pelle (ipoestesia)
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite), che possono comportare respiro corto, palpitazioni o dolore al torace

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Nuvaxovid JN.1

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

Il medico, il farmacista o l'infermiere è responsabile della conservazione di questo vaccino e dello smaltimento corretto del prodotto non utilizzato.

Le informazioni sulla conservazione, la scadenza, l'impiego e la manipolazione sono riportate nella sezione destinata agli operatori sanitari alla fine di questo foglio illustrativo.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nuvaxovid JN.1

- Una dose (0,5 mL) di Nuvaxovid JN.1 contiene 5 microgrammi di proteina *spike** di SARS-CoV-2 (Omicron JN.1) con adiuvante Matrix-M.

*Prodotta tramite tecnologia del DNA ricombinante con sistema di espressione di baculovirus in una linea cellulare di insetto derivata da cellule Sf9 della specie *Spodoptera frugiperda*

- Matrix-M è incluso in questo vaccino come adiuvante. Gli adiuvanti sono sostanze contenute in alcuni vaccini per accelerare, migliorare e/o prolungare gli effetti protettivi del vaccino. L'adiuvante Matrix-M contiene la frazione A (42,5 microgrammi) e la frazione C (7,5 microgrammi) di estratto di *Quillaja saponaria* Molina per ogni dose da 0,5 mL.
- Gli altri componenti (eccipienti) contenuti in Nuvaxovid JN.1 sono:
 - disodio idrogeno fosfato eptaidrato
 - sodio diidrogeno fosfato monoidrato
 - disodio idrogeno fosfato diidrato
 - sodio cloruro
 - polisorbato 80

- colesterolo
- fosfatidilcolina (incluso α -tocoferolo tutto racemico)
- potassio diidrogeno fosfato
- potassio cloruro
- sodio idrossido (per l' adeguamento del pH)
- acido cloridrico (per l' adeguamento del pH)
- acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Nuvaxovid JN.1 e contenuto della confezione

- Dispersione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente (pH 7,2).
- 0,5 mL di dispersione per preparazione iniettabile in un flaconcino con tappo di gomma e cappuccio a strappo di plastica blu.
- Confezione: 1 flaconcino monodose o 10 flaconcini monodose. Ogni flaconcino contiene 1 dose da 0,5 mL.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

Produttore

Novavax CZ a.s.
Líbalova 2348/1, Chodov
149 00 Praha 4
Repubblica Ceca

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

België/ Belgique /Belgien

Sanofi Belgium
tel: +32 2 710.54.00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tel: +45 4516 7000

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 54 54 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 9140

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0055

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394 275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

Sanofi-aventis Norge AS

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

BIANEEΞ A.E.
Τηλ: +30.210.8009111

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ.: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 6164 750

Tel: + 47 67 10 71 00

Österreich

Sanofi-Aventis GmbH
Tel: +43 (1) 80185-0.

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Effettuare la scansione del codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in lingue diverse.



Oppure visitare il sito: <https://www.NovavaxCovidVaccine.com>

Altre fonti d'informazioni

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

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Somministrare Nuvaxovid JN.1 per via intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio, come singola dose.

Nei soggetti che sono stati precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Nuvaxovid JN.1 deve essere somministrato almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

Dosi aggiuntive possono essere somministrate a soggetti gravemente immunocompromessi in conformità con le raccomandazioni nazionali.

Tracciabilità

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

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Non usare questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad/EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo vaccino deve essere manipolato da un operatore sanitario con tecniche asettiche per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Preparazione per l'uso

- Il vaccino viene fornito pronto per l'uso.
- Il flaconcino chiuso deve essere conservato in frigorifero (2 °C – 8 °C) e tenuto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.
- Immediatamente prima dell'uso, estrarre il flaconcino di vaccino dalla scatola conservata in frigorifero.
- Gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso dopo il prelievo e la somministrazione di una dose.

Ispezione del flaconcino

- Far ruotare delicatamente il flaconcino prima del prelievo della dose. Non agitare.
- Ogni flaconcino contiene una dispersione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il contenuto del flaconcino per escludere la presenza di particolato visibile e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.

Somministrazione del vaccino

- Ogni flaconcino contiene una quantità in eccesso per garantire il prelievo di una dose da 0,5 mL dal flaconcino monodose
- Viene aspirata una dose da 0,5 mL in una siringa sterile attraverso un ago sterile per la somministrazione tramite iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.
- Il vaccino non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.

Eliminazione

- Gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso dopo il prelievo e la somministrazione di una dose.

Smaltimento

- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Nuvaxovid JN.1 dispersione per preparazione iniettabile in siringa preriempita Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

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

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.

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

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Nuvaxovid JN.1 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Nuvaxovid JN.1
3. Come viene somministrato Nuvaxovid JN.1
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nuvaxovid JN.1
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Nuvaxovid JN.1 e a cosa serve

Nuvaxovid JN.1 è un vaccino usato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2.

Nuvaxovid JN.1 viene somministrato a soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le naturali difese dell'organismo) a produrre anticorpi e globuli bianchi specializzati per contrastare il virus, allo scopo di fornire protezione contro COVID-19. Nessuno dei componenti di questo vaccino può causare COVID-19.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Nuvaxovid JN.1

Nuvaxovid JN.1 non deve essere somministrato

- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Nuvaxovid JN.1:

- se ha già avuto una reazione allergica grave o da mettere a rischio la vita dopo aver ricevuto qualsiasi altro vaccino per iniezione o dopo che le è stato somministrato Nuvaxovid o Nuvaxovid JN.1 in passato;
- se è svenuto dopo qualsiasi iniezione con ago;
- se ha febbre alta (oltre 38 °C) o un'infezione grave. Tuttavia, se ha una febbre leggera o un'infezione alle vie respiratorie superiori simile a un raffreddore, potrà ricevere la vaccinazione;
- se ha problemi di sanguinamento, è facilmente suscettibile alla formazione di lividi oppure usa un medicinale per prevenire i coaguli di sangue;

- se il suo sistema immunitario non funziona correttamente (immunodeficienza) o se sta assumendo medicinali che indeboliscono il sistema immunitario (come corticosteroidi a dosi elevate, immunosoppressori o medicinali contro i tumori).

Dopo la vaccinazione con Nuvaxovid si osserva un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore), vedere paragrafo 4.

Queste condizioni possono svilupparsi a distanza di pochi giorni dalla vaccinazione e si sono manifestate principalmente entro 14 giorni.

A seguito della vaccinazione deve prestare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, come respiro corto, palpitazioni e dolore al torace, e, se si manifestano, deve rivolgersi immediatamente a un medico.

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte (o ha dubbi al riguardo), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Nuvaxovid JN.1.

Come per qualsiasi vaccino, una singola dose di Nuvaxovid JN.1 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono e la durata di questa protezione non è nota.

Bambini

Nuvaxovid JN.1 non è raccomandato per bambini e adolescenti di età inferiore a 12 anni. Attualmente non sono disponibili informazioni sull'uso di Nuvaxovid JN.1 in bambini e adolescenti di età inferiore a 12 anni.

Altri medicinali e Nuvaxovid JN.1

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

Gravidanza e allattamento

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni degli effetti indesiderati di Nuvaxovid JN.1 elencati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) potrebbero ridurre temporaneamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (per esempio la sensazione di svenimento o di capogiro, oppure la sensazione di estrema stanchezza).

Eviti di guidare o di usare macchinari se non si sente bene dopo la vaccinazione. Prima di guidare veicoli o di usare macchinari, attenda che eventuali effetti del vaccino siano passati.

Nuvaxovid JN.1 contiene sodio e potassio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di potassio (39 milligrammi) per dose, cioè essenzialmente "senza potassio".

3. Come viene somministrato Nuvaxovid JN.1

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Nuvaxovid JN.1 sarà somministrato sotto forma di una singola iniezione da 0,5 mL.

Se in precedenza ha ricevuto un vaccino anti-COVID-19, Nuvaxovid JN.1 deve essere somministrato almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

Il medico, il farmacista o l'infermiere inietterà il vaccino in un muscolo, generalmente nella parte superiore del braccio.

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

Dosi aggiuntive (0,5 mL) di Nuvaxovid JN.1 possono essere somministrate a discrezione del medico, prendendo in considerazione le condizioni cliniche in linea con le raccomandazioni nazionali.

Soggetti immunocompromessi

Se il suo sistema immunitario non funziona correttamente, possono essere somministrate dosi aggiuntive in linea con le raccomandazioni nazionali.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte degli effetti indesiderati scompare entro pochi giorni dall'insorgenza. Se i sintomi persistono, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Come per altri vaccini, potrebbe avvertire dolore o disagio nel punto di iniezione oppure potrebbe osservare un certo rossore e gonfiore in corrispondenza di questo punto. Tuttavia, queste reazioni scompaiono generalmente entro pochi giorni.

Si rivolga **urgentemente** a un medico se accusa uno qualsiasi dei seguenti segni e sintomi di reazione allergica:

- sensazione di svenimento o capogiro
- alterazioni del battito cardiaco
- respiro affannoso
- respiro sibilante
- gonfiore delle labbra, del viso o della gola
- orticaria o eruzione cutanea
- nausea o vomito
- dolore allo stomaco

Si rivolga al medico o all'infermiere se dovesse manifestarsi qualsiasi altro effetto indesiderato. Questi possono essere:

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

- cefalea
- nausea o vomito
- dolori muscolari
- dolori articolari
- dolore o dolorabilità nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- sensazione di estrema stanchezza (affaticamento)
- malessere generale

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

- rossore nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- gonfiore nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- febbre ($>38^{\circ}\text{C}$)
- dolore o fastidio nel braccio, nella mano, nella gamba e/o nel piede (dolore agli arti)

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

- ingrossamento dei linfonodi

- ipertensione
- prurito sulla pelle, eruzione cutanea oppure orticaria
- rossore della pelle
- prurito sulla pelle nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- brividi

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):

- calore nella sede in cui viene praticata l'iniezione

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

- grave reazione allergica
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, soprattutto della pelle (ipoestesia)
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite), che possono comportare respiro corto, palpitazioni o dolore al torace

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Nuvaxovid JN.1

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

Il medico, il farmacista o l'infermiere è responsabile della conservazione di questo vaccino e dello smaltimento corretto del prodotto non utilizzato.

Le informazioni sulla conservazione, la scadenza, l'impiego e la manipolazione sono riportate nella sezione destinata agli operatori sanitari alla fine di questo foglio illustrativo.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nuvaxovid JN.1

- Una dose (0,5 mL) di Nuvaxovid JN.1 contiene 5 microgrammi di proteina *spike** di SARS-CoV-2 (Omicron JN.1) con adiuvante Matrix-M.

*Prodotta tramite tecnologia del DNA ricombinante con sistema di espressione di baculovirus in una linea cellulare di insetto derivata da cellule Sf9 della specie *Spodoptera frugiperda*

- Matrix-M è incluso in questo vaccino come adiuvante. Gli adiuvanti sono sostanze contenute in alcuni vaccini per accelerare, migliorare e/o prolungare gli effetti protettivi del vaccino. L'adiuvante Matrix-M contiene la frazione A (42,5 microgrammi) e la frazione C (7,5 microgrammi) di estratto di *Quillaja saponaria* Molina per ogni dose da 0,5 mL.
- Gli altri componenti (eccipienti) contenuti in Nuvaxovid JN.1 sono:
 - disodio idrogeno fosfato eptaidrato
 - sodio diidrogeno fosfato monoidrato
 - disodio idrogeno fosfato diidrato
 - sodio cloruro
 - polisorbato 80

- colesterolo
- fosfatidilcolina (incluso α -tocoferolo tutto racemico)
- potassio diidrogeno fosfato
- potassio cloruro
- sodio idrossido (per l' adeguamento del pH)
- acido cloridrico (per l' adeguamento del pH)
- acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Nuvaxovid JN.1 e contenuto della confezione

- Dispersione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente (pH 7,2).
- 0,5 mL di dispersione per preparazione iniettabile in una siringa preriempita con tappo a stantuffo e capsula di chiusura, senza ago o co-confezionata con un ago separato.
- Confezione:
 - 10 siringhe preriempite
 - 1 siringa preriempita
 - 1 siringa preriempita con un ago separato
- Ogni siringa contiene 1 dose da 0,5 mL.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

Produttore

Novavax CZ a.s.
Líbalova 2348/1, Chodov
149 00 Praha 4
Repubblica Ceca

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

België/ Belgique /Belgien

Sanofi Belgium
tel: +32 2 710.54.00

България

Swixx Biopharma EOOD
Tel.: +359 2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tel: +45 4516 7000

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 54 54 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 9140

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0055

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394 275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
BIANEEΞ A.E.
Τηλ: +30.210.8009111

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Ísland
Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ.: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 6164 750

Norge
Sanofi-aventis Norge AS
Tel: + 47 67 10 71 00

Österreich
Sanofi-Aventis GmbH
Tel: +43 (1) 80185-0.

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Effettuare la scansione del codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in lingue diverse.



Oppure visitare il sito: <https://www.NovavaxCovidVaccine.com>

Altre fonti d'informazioni

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

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Somministrare Nuvaxovid JN.1 per via intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio, come singola dose.

Nei soggetti che sono stati precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Nuvaxovid JN.1 deve essere somministrato almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

Dosi aggiuntive possono essere somministrate a soggetti gravemente immunocompromessi in conformità con le raccomandazioni nazionali.

Tracciabilità

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

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Non usare questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad/EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo vaccino deve essere manipolato da un operatore sanitario con tecniche asettiche per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Preparazione per l'uso

- Il vaccino viene fornito pronto per l'uso.
- La siringa preriempita deve essere conservata in frigorifero (2 °C – 8 °C) e tenuta nell'imballaggio esterno per proteggerla dalla luce.
- Immediatamente prima dell'uso, estrarre la siringa preriempita dalla scatola conservata in frigorifero.
- Ogni siringa preriempita è esclusivamente monouso.

Ispezione della siringa preriempita

- Non agitare la siringa preriempita.
- Ogni siringa preriempita contiene una dispersione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il contenuto della siringa preriempita per escludere la presenza di particolato visibile e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.
- Non usare la siringa preriempita se la capsula di chiusura è stata rimossa o è assente.
- Non usare la siringa preriempita in presenza di perdite o crepe visibili.

Somministrazione della siringa preriempita

- Siringa preriempita senza ago
 - Gli aghi non sono inclusi nelle scatole delle siringhe preriempite.

- Utilizzare un ago sterile della misura appropriata per un'iniezione intramuscolare (aghi da 21 gauge o più sottili).
- Siringa preriempita con un ago separato
 - Usare un ago incluso nella confezione.
- Tenendo la capsula di chiusura della siringa preriempita rivolta verso l'alto, rimuoverla ruotandola in senso antiorario finché si stacca. Rimuovere la capsula di chiusura con un movimento lento e continuo. Non tirare la capsula di chiusura mentre viene ruotata.
- Applicare l'ago ruotandolo in senso orario fino a fissarlo saldamente sulla siringa.
- Togliere il cappuccio dall'ago quando si è pronti per la somministrazione.
- Somministrare l'intera dose per via intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.

Eliminazione

- Gettare la siringa preriempita dopo la somministrazione.

Smaltimento

- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.