

INFORMACIÓN REG 174 PARA PROFESIONALES DE LA SALUD DEL REINO UNIDO

Este medicamento ha recibido autorización para su oferta temporal por parte del Departamento de Salud y Asistencia Social del Reino Unido y de la Agencia Regulatoria de Medicamentos y Productos para el Cuidado de la Salud. No cuenta con una autorización de comercialización, pero esta autorización temporal permite utilizar el medicamento para inmunización activa de personas con edad igual o mayor a los 18 años para la prevención de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).

Tal y como ocurre con cualquier nuevo medicamento en el Reino Unido, este producto será estrictamente monitoreado para permitir la identificación rápida de nueva información sobre seguridad. Se pide a los profesionales de la salud que reporten cualquier reacción adversa sospechosa. Consulte la sección 4.8 sobre cómo reportar reacciones adversas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vacuna COVID-19 AstraZeneca, solución inyectable

Vacuna COVID-19 (Chadox1-s [recombinante])

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis (0,5 ml) contiene:

Vacuna COVID-19 (Chadox1-s * recombinante) 5×10^{10} partículas virales (vp)

*Vector de adenovirus chimpancé recombinante y deficiente de replicación que codifica el pico SARS-CoV-2 (S) glicoproteína. Producido en células de riñón embrionario humano modificado genéticamente (HEK) 293 células.

Este producto contiene organismos modificados genéticamente (OMG).

Excipiente con efecto conocido

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

La vacuna COVID-19 AstraZeneca está indicada para la inmunización activa para prevenir el COVID-19 causado por el SARS-CoV-2, en individuos ≥ 18 años de edad.

El uso de la vacuna COVID-19 AstraZeneca debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y método de administración

Posología

Personas mayores de 18 años

El curso de vacunación contra la vacuna COVID-19 AstraZeneca consta de dos dosis separadas de 0,5 ml cada una. La segunda dosis debe administrarse entre 4 y 12 semanas después de la primera dosis (ver sección 5.1).

No se dispone de datos sobre la intercambiabilidad de la vacuna COVID-19 AstraZeneca con otras vacunas contra el COVID-19 para completar el curso de vacunación. Las personas que han recibido la primera dosis de la vacuna COVID-19 AstraZeneca deben recibir la segunda dosis de la vacuna COVID 19 AstraZeneca para completar el curso de vacunación.

Población anciana

No es necesario ajustar la dosis. Véase también las secciones 4.4 y 5.1.

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de la vacuna COVID-19 AstraZeneca en niños y adolescentes (<18 años de edad). No hay datos disponibles.

Método de administración

La vacuna COVID-19 AstraZeneca es solo para inyección intramuscular (IM), preferiblemente en el músculo deltoide.

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

Para conocer las precauciones que deben tomarse antes de administrar la vacuna, consulte la sección 4.4.

Para obtener instrucciones sobre la administración, consulte la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

Personas que han experimentado trombosis con síndrome de trombocitopenia (TTS) tras la vacunación con la vacuna COVID-19 AstraZeneca (ver sección 4.2).

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Hipersensibilidad, incluida la anafilaxia

Tras la administración de la vacuna COVID-19 AstraZeneca, se han producido reacciones de hipersensibilidad, como anafilaxia y angioedema.

En caso de que se produzca un evento anafiláctico tras la administración de la vacuna, siempre deben disponerse de un tratamiento y supervisión médicos adecuados.

No se debe administrar una segunda dosis de la vacuna a quienes han experimentado una reacción de hipersensibilidad grave a la primera dosis de la vacuna COVID-19 AstraZeneca.

Reacciones relacionadas con la ansiedad

Pueden producirse reacciones relacionadas con la ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con el estrés en asociación con la vacunación como respuesta psicógena a la inyección de aguja. Es importante que se adopten precauciones para evitar lesiones por desmayos.

Enfermedad concurrente

Al igual que con otras vacunas, la administración de la vacuna COVID-19 AstraZeneca debe posponerse en personas que padecen una enfermedad febril aguda grave o infección aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como resfriado o fiebre baja, no debe retrasar la vacunación.

Trombosis con trombocitopenia y trastornos de la coagulación

La trombosis con síndrome de trombocitopenia (TTS), en algunos casos acompañada de hemorragia, se ha observado muy raramente después de la vacunación con la vacuna COVID-19 AstraZeneca. Esto incluye casos graves que se presentan como trombosis venosa, incluidos sitios inusuales como la trombosis del seno venoso cerebral, la trombosis venosa esplánquica y la trombosis arterial, concomitantes con trombocitopenia. Algunos casos tuvieron un desenlace fatal. La mayoría de estos casos se produjeron dentro de las 3 primeras semanas posteriores a la vacunación, pero también se han notificado después de este período. No se han identificado los factores de riesgo. Algunos casos presentaron un aumento de los niveles de dímero D > 4000 ng/ml, anticuerpos positivos del factor plaquetario 4 y/o pruebas de laboratorio de activación plaquetaria.

Como medida de precaución, la administración de la vacuna COVID-19 AstraZeneca en pacientes con antecedentes de trombocitopenia y trombosis inducidas por heparina (TTIH o TIH tipo 2) o trombosis del seno venoso cerebral solo debe considerarse cuando el beneficio supera cualquier riesgo potencial.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas del tromboembolismo y/o la trombocitopenia. Se debe indicar a las personas vacunadas que busquen atención médica inmediata si cuatro o más días después de la vacunación presentan un nuevo inicio o empeoran dolores de cabeza graves o persistentes con visión borrosa, que no responden a analgésicos simples o si presentan síntomas nuevos, como dificultad para respirar, dolor torácico, hinchazón de piernas, dolor abdominal persistente, síntomas o signos neurológicos tales como confusión o convulsiones, o hematomas cutáneos y/o petequias inusuales más allá del sitio de vacunación.

Las personas diagnosticadas de trombocitopenia dentro de las 3 semanas posteriores a la vacunación con la vacuna COVID-19 AstraZeneca deben ser investigadas activamente para detectar signos de trombosis. Del mismo modo, las personas que presentan trombosis dentro de las 3 semanas posteriores a la vacunación deben ser evaluadas para detectar trombocitopenia.

Los pacientes con TTS requieren un tratamiento clínico especializado y deben ser remitidos urgentemente a un centro sanitario secundario y a un especialista en hematología para que le asesoren sobre una mayor gestión.

Riesgo de hemorragia con administración intramuscular

Al igual que con otras inyecciones intramusculares, la vacuna COVID-19 AstraZeneca debe administrarse con precaución a personas con trombocitopenia, cualquier trastorno de la coagulación o a personas que reciben terapia anticoaguladora, ya que pueden producirse hemorragias o hematomas después de una administración intramuscular en estas personas.

Síndrome de fuga capilar

Se han notificado casos muy raros de síndrome de fuga capilar (CLS) en los primeros días después de la vacunación con la vacuna COVID-19 AstraZeneca. En algunos de los casos se observó un historial de CLS. Se ha notificado un desenlace fatal. La CLS es un trastorno poco frecuente caracterizado por episodios agudos de edema que afectan principalmente a las extremidades, hipotensión, hemoconcentración e hipoalbuminemia. Los pacientes con un episodio agudo de CLS tras la vacunación requieren un reconocimiento y tratamiento inmediatas. Por lo general, la terapia de apoyo intensiva está justificada. Las personas con antecedentes conocidos de CLS no deben vacunarse con esta vacuna. Véase también la sección 4.3.

Individuos inmunocomprometidos

La eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna no se han evaluado en individuos inmunocomprometidos, incluidos los que reciben terapia inmunosupresora. La eficacia de la vacuna COVID-19 AstraZeneca puede ser menor en individuos inmunodeprimidos.

Duración de la protección

Se desconoce la duración de la protección que ofrece la vacuna, ya que todavía se está determinando mediante ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de la efectividad de la

La protección comienza aproximadamente 3 semanas después de la primera dosis de la vacuna COVID-19 AstraZeneca. Es posible que las personas no estén completamente protegidas hasta 15 días después de la administración de la segunda dosis. Al igual que con todas las vacunas, la vacunación con la vacuna COVID-19 AstraZeneca puede no proteger a todos los receptores de la vacuna (ver sección 5.1).

Excipientes

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis y se considera esencialmente libre de sodio.

Etanol

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

No se ha estudiado la administración concomitante de la vacuna COVID-19 AstraZeneca con otras vacunas (ver sección 5.1).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existe una experiencia limitada con el uso de la vacuna COVID-19 AstraZeneca en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos en relación con el embarazo, el desarrollo embrional/fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

La administración de la vacuna COVID-19 AstraZeneca durante el embarazo solo debe considerarse cuando los beneficios potenciales superan cualquier riesgo potencial (incluidos los descritos en las secciones 4.4 y 4.8) para la madre y el feto.

Lactancia

Se desconoce si la vacuna COVID-19 AstraZeneca se excreta en la leche humana.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Vacuna COVID-19 AstraZeneca tiene una influencia insignificante o insignificante en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, algunas de las reacciones adversas mencionadas en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Efectos adversos

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad general de la vacuna COVID-19 AstraZeneca se basa en un análisis de los datos agrupados de cuatro ensayos clínicos realizados en el Reino Unido, Brasil y Sudáfrica. En el momento del análisis, 24.244 participantes \geq 18 años habían sido aleatorizados y recibieron la vacuna COVID-19 AstraZeneca o control. De ellos, 12.282 participantes recibieron al menos una dosis de la vacuna COVID-19 AstraZeneca y 10.448 recibieron 2 dosis. La mediana de duración del seguimiento en la vacuna COVID-19 grupo AstraZeneca fue de 137 días después de la dosis 1 y 81 días después de la dosis 2.

Las características demográficas fueron generalmente similares entre los participantes que recibieron la vacuna COVID-19 AstraZeneca y los que recibieron control. En general, entre los participantes que recibieron la vacuna COVID-19 AstraZeneca, el 89,8% tenían entre 18 y 64 años y el 10,2% tenía 65 años o más. La mayoría de los beneficiarios eran blancos (75,5%), El 9,8% eran negros y el 3,7% asiáticos; el 55,8% eran mujeres y el 44,2% hombres.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron sensibilidad en el lugar de la inyección (63,8%), dolor en el lugar de la inyección (54,3%), dolor de cabeza (52,7%), fatiga (53,0%), mialgia (43,9%), malestar (44,4%), pirexia (incluye febrilidad (33,5%) y fiebre ≥ 38 °C (7,6%)), escalofríos (32,2%), artralgia (33,5%) y fiebre ≥ 38 °C (7,6%), escalofríos (32,2%), artralgia (33,5%) 26,6%) y náuseas (22,2%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de gravedad leve a moderada y, por lo general, se resolvieron a los pocos días de la vacunación. En el día 7, la incidencia de sujetos con al menos una reacción local o sistémica era del 4% y del 14% respectivamente. En comparación con la primera dosis, las reacciones adversas notificadas después de la segunda dosis fueron más leves y se notificaron con menos frecuencia.

Los eventos de reactogenicidad fueron generalmente más leves y se notificaron con menos frecuencia en adultos mayores (≥ 65 años).

Si es necesario, medicamentos analgésicos y/o antipiréticos (p. ej. productos que contienen paracetamol) se pueden utilizar para proporcionar alivio sintomático de las reacciones adversas posteriores a la vacunación.

El perfil de seguridad fue consistente entre los participantes con o sin pruebas previas de infección por SARS-CoV-2 al inicio; el número de participantes seropositivos al inicio fue de 753 (3,1%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas a los fármacos (ADR) están organizadas por MedDRA System Organ Class (SOC). Dentro de cada SOC, los términos preferidos se organizan por frecuencia decreciente y luego por una menor seriedad. Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$) y desconocidos (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas a medicamentos

SOC MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Poco frecuentes	Linfadenopatía
	No se conoce	Trombocitopenia
trastornos del sistema inmunitario	No se conoce	Anafilaxia Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza
	Poco frecuente	Mareos, somnolencia
Trastornos vasculares	Muy raro	Trombosis con trombocitopenia síndrome*
	No se conoce	Síndrome de fuga capilar
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Náuseas
	Frecuentes	Vómitos, diarrea
	Poco frecuente	Dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea, urticaria
	No se conoce	Angioedema
Trastornos Tejido musculoesquelético y conectivo	Muy común	Mialgia, artralgia
	Común	Dolor en las extremidades
Trastornos generales y administración condiciones del sitio	Muy común	Sensibilidad en el lugar de inyección, inyección dolor en el sitio, calor en el lugar de inyección, prurito en el lugar de inyección, lugar de inyección hematomas ^a , fatiga, malestar general, febrilidad, escalofríos.
	Común	Hinchazón en el lugar de inyección, eritema del sitio, induración en el lugar de inyección, pirexia ^b , enfermedad tipo gripe

^a Los hematomas en el lugar de inyección incluyen hematoma en el lugar de inyección (reacción adversa poco frecuente y no solicitada)

^b Fiebre medida $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (común)

* Se han notificado casos graves y muy raros de trombosis con síndrome de trombocitopenia después de la comercialización. Estos incluyen trombosis venosa como la trombosis del seno venoso cerebral, la trombosis venosa esplánquica y la trombosis arterial (ver sección 4.4).

Se han notificado eventos muy raros de trastornos neuroinflamatorios tras la vacunación con la vacuna COVID-19 AstraZeneca. No se ha establecido una relación causal.

Informes posteriores a la autorización de una enfermedad similar a la gripe

Algunos receptores han notificado escalofríos, escalofríos (en algunos casos rigurosos) y aumento de la temperatura corporal, posiblemente con sudoración, dolor de cabeza (incluidas las cefaleas similares a las migrañas), náuseas, mialgia y malestar general, comenzando dentro de un día después de la vacunación. Estos efectos suelen durar uno o dos días.

Si un paciente informa de fiebre inusualmente alta o prolongada u otros síntomas, se deben considerar otras causas y deben proporcionarse consejos adecuados para la investigación diagnóstica y el tratamiento médico, según sea necesario.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si le preocupa un evento adverso, debe informarse en una tarjeta amarilla. Los formularios e información de informes se pueden encontrar en <https://coronavirus-yellowcard.mhra.gov.uk/> o buscar la tarjeta amarilla MHRA en Google Play o Apple App Store e incluir la marca de la vacuna y el número de lote o lote si disponible.

Alternativamente, los efectos adversos de preocupación asociados con la vacuna COVID-19 AstraZeneca pueden notificarse a AstraZeneca el 08000 541 028 o a través de www.azcovid-19.com.

No informe los mismos efectos adversos a ambos sistemas, ya que todos los informes se compartirán entre AstraZeneca y MHRA (de forma anónima) y los informes duales crearán duplicados innecesarios.

4.9 Sobredosis

No existe un tratamiento específico para una sobredosis con la vacuna COVID-19 AstraZeneca. En caso de sobredosis, se debe vigilar al individuo y proporcionarse tratamiento sintomático, según proceda.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacuna, otras vacunas virales, código ATC: J07BX03

Mecanismo de acción

Vacuna COVID-19 AstraZeneca es una vacuna monovalente compuesta por un único vector recombinante y deficiente de replicación del adenovirus chimpancé (ChadoX1) que codifica la glicoproteína S del SARS-CoV-2. Tras la administración, la glicoproteína S del SARS-CoV-2 se expresa localmente estimulando los anticuerpos neutralizantes y las respuestas inmunitarias celulares.

Eficacia clínica

La vacuna COVID-19 AstraZeneca se ha evaluado basándose en un análisis provisional de datos agrupados de cuatro ensayos aleatorizados, cegados y controlados en curso: un estudio de fase I/II, COV001, en adultos sanos de 18 a 55 años de edad en el Reino Unido; un estudio de fase II/III, COV002, en adultos ≥ 18 años de edad (incluidos los ancianos) en el Reino Unido; un estudio de fase III, COV003, en adultos ≥ 18 años de edad (incluidos los ancianos) en Brasil; y un estudio de fase I/II, COV005, en adultos de 18 a 65 años de edad en Sudáfrica. Los estudios excluyeron a los participantes con antecedentes de anafilaxia o angioedema; a los participantes con enfermedades cardiovasculares, gastrointestinales, hepáticas, renales, endocrinas/metabólicas y neurológicas graves y/o no controladas; así como a aquellos con inmunosupresión. En los estudios COV001 y COV002, se permitieron vacunas antigripales estacionales y neumocócicas autorizadas (al menos 7 días antes o después de su vacuna de estudio).

Está previsto que se siga a todos los participantes durante un máximo de 12 meses para evaluar la seguridad y la eficacia contra la enfermedad del COVID-19.

Sobre la base de los criterios predefinidos para el análisis de eficacia provisional, COV002 y COV003 superaron el umbral de ≥ 5 casos de COVID-19 confirmados virológicamente por estudio y, por lo tanto, contribuyeron al análisis de eficacia; se excluyeron COV001 y COV005.

En el análisis conjunto de eficacia (COV002 y COV003), los participantes ≥ 18 años de edad y seronegativos al inicio recibieron dos dosis de la vacuna COVID-19 AstraZeneca (N=5.807) o control (vacuna meningocócica o solución salina) (N=5.829). Debido a las limitaciones logísticas, el intervalo entre la dosis 1 y la dosis 2 osciló entre 4 y 26 semanas.

La demografía basal estuvo bien equilibrada en los grupos de tratamiento de control y la vacuna COVID-19 AstraZeneca. En general, entre los participantes que recibieron la vacuna COVID-19 AstraZeneca,

El 94,1% de los participantes tenían entre 18 y 64 años (con un 5,9% de 65 años o más); el 60,7% de los sujetos eran mujeres; el 82,8% eran blancos, el 4,6% asiáticos y el 4,4% negros. Un total de 2.070 (35,6%) participantes presentaron al menos una comorbilidad preexistente (definida como IMC ≥ 30 kg/m², trastorno cardiovascular, enfermedad respiratoria o diabetes). La mediana de tiempo de seguimiento después de la dosis 1 y posterior a la dosis 2 fue de 132 días y 63 días, respectivamente.

La determinación final de los casos de COVID-19 la realizó un comité de adjudicación, que también asignó la gravedad de la enfermedad de acuerdo con la escala de progresión clínica de la OMS. Un total de 131 participantes presentaron SARS-CoV-2 confirmado virológicamente (mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos) COVID-19 que se produjo ≥ 15 días después de la dosis 2 con al menos un síntoma de COVID-19 (fiebre objetiva (definida como $\geq 37,8$ °C), tos, dificultad para respirar, anosmia o ageusia) y no presentaron pruebas de SARS-CoV anterior -2 infección. La vacuna COVID-19 AstraZeneca disminuyó significativamente la incidencia de COVID-19 en comparación con el control.

Un análisis de eficacia actualizado incluyó 17.178 participantes de los cuatro estudios. Entre los participantes que recibieron la vacuna COVID-19 AstraZeneca, el 83,8% tenía 18 a 55 años, el 10,5% tenía 56 a 69 años y el 5,6% tenía 70 años o más. La mediana de tiempo de seguimiento después de la dosis 1 y posterior a la dosis 2 fue de 143 días y 83 días, respectivamente. Los resultados de estos análisis, análisis de eficacia intermedios y actualizados, se presentan en la tabla 2.

Tabla 2 Vacuna COVID-19 Eficacia AstraZeneca contra el COVID-19

Población	Vacuna COVID-19 AstraZeneca*		Control		Eficacia de las vacunas % (CI)
	N	Número de COVID-19 estuches, n (%)	N	Número de COVID-19 estuches, n (%)	
Análisis interino (fecha límite: 4 de noviembre de 2020)					
Primaria (véase más arriba)	5.807		5.829		
Casos COVID-19		30 (0,5)		101 (1,7)	70,4 (54,8, 80,6) ^a
Hospitalizaciones ^b		0		5 (0,1)	-
Enfermedad grave ^c		0		1 (< 0,1)	-
Análisis actualizado (fecha límite: 07 dic 2020)					
Primaria (véase más arriba)	8.597		8.581		
Casos COVID-19		84 (1,0)		248 (2,9)	66,7 (57,4, 74,0) ^d
Hospitalizaciones ^b		0		9 (0,1)	100 ^d (50,2, NE)
Enfermedad grave ^c		0		2 (<0,1)	-

N = Número de sujetos incluidos en cada grupo; n = Número de sujetos que han confirmado un evento; IC = Intervalo de confianza; NE = No evaluable; ^a IC del 95,84%; ^b Calificación de gravedad de la OMS ≥ 4 ; ^c Calificación de gravedad de la OMS ≥ 6 ; ^d IC 95%.

En el análisis intermedio, los participantes que presentaron una o más comorbilidades tuvieron una eficacia de la vacuna (VE) del 73,4% [IC 95%: 48,5; 86,3]; 11 (0,5%) frente a 43 (2,0%) casos de COVID-19 para la vacuna COVID-19 AstraZeneca (N = 2.070) y control (N=2,113), respectivamente; que fue similar al VE observado en la población general. En el análisis actualizado, el VE de este subgrupo de participantes con una o más comorbilidades fue del 62,7% (IC 95%: 44,8; 74,8 [Vacuna COVID-19 AstraZeneca 34/3,056 frente a control 93/3,102]).

El número de casos de COVID-19 en participantes ≥ 65 años de edad fue demasiado escaso para sacar conclusiones sobre la eficacia. Sin embargo, en esta subpoblación, se dispone de datos de inmunogenicidad, ver más abajo. En el análisis intermedio hubo 2 casos de COVID-19 en 660 participantes. En el análisis actualizado, hubo 12 casos en 1.383 participantes (4 para la vacuna COVID-19 AstraZeneca frente a 8 para control; VE = 51,9%). [95% CI :-60,0, 85,5]. La mayoría de los participantes ≥ 65 años recibieron sus dosis con un intervalo inferior a 6 semanas.

El nivel de protección obtenido de una dosis única de vacuna COVID-19 AstraZeneca se evaluó en un análisis exploratorio que incluyó a los participantes que habían recibido una dosis. Los participantes fueron censurados del análisis en el primer momento en que recibieron una segunda dosis o a las 12 semanas después de la dosis 1. En esta población, el VE de 22 días después de la dosis 1 fue de 73,0% (IC 95%: 48,8; 85,8 [Vacuna COVID-19 AstraZeneca 12/7,998 frente a control 44/7,982]). En el análisis actualizado, esto fue del 69,2% (IC 95%: 48,5; 82,4 [Vacuna COVID-19 AstraZeneca 20/11.044 frente a control 65/11.015]).

Los análisis exploratorios mostraron que el aumento de la inmunogenicidad se asoció con un intervalo de dosis más largo (ver Tabla 4 de *inmunogenicidad*). Los resultados de eficacia de los análisis de subgrupos que utilizan el conjunto de datos actualizado fueron coherentes con los datos de inmunogenicidad (tabla 3).

Eficacia de la vacuna COVID-19 AstraZeneca por intervalo de dosificación ^a

Tabla 3

Intervalo de dosificación	Vacuna COVID-19 AstraZeneca		Control		Eficacia de las vacunas % (95% CI)
	N	Número de COVID-19 casos, n (%)	N	Número de COVID-19 casos, n (%)	
semanas	3.905	35 (0,9)	3.871	76 (2,0)	55,1 (33,0, 69,9)
6-8 semanas	1.124	20 (1,8)	1.023	44 (4,3)	59,7 (31,7, 76,3)
9-11 semanas	1.530	14 (0,9)	1.594	52 (3,3)	72,3 (50,0, 84,6)
≥12 semanas	2.038	15 (0,7)	2.093	76 (3,6)	80,0 (65,2, 88,5)

N = Número de sujetos incluidos en cada grupo; n = Número de sujetos que han confirmado un evento;

IC = Intervalo de confianza; ^a Datos de los análisis actualizados (se cortan los datos del 7 de diciembre de 2020).

Inmunogenicidad

Tras la vacunación con la vacuna COVID-19 AstraZeneca, en participantes seronegativos al inicio, se demostró seroconversión (medida por un aumento ≥ 4 veces desde el inicio de los anticuerpos de unión al S) en $\geq 98\%$ de los participantes a los 28 días posteriores a la primera dosis y $>99\%$ a 28 días después del segundo. Se observaron anticuerpos más altos de unión al S con el aumento del intervalo de dosis (tabla 4).

En general, se observaron tendencias similares entre los análisis de anticuerpos neutralizantes y anticuerpos de unión a S. No se ha establecido una correlación inmunológica de protección; por lo tanto, se desconoce el nivel de respuesta inmunitaria que proporciona protección contra el COVID-19.

Tabla 4 Respuesta de anticuerpos ligantes al SARS-CoV-2 a la vacuna COVID-19 AstraZeneca ^a, ^b

Población	Referencia	28 días después de la dosis 1	28 días después de la dosis 2
	GMT (95% CI)	GMT (95% CI)	GMT (95% CI)
General	(N=1.538) 57.1 (53,8; 60,6)	(N=1.466) 8.358,0 (7.879,2; 8.866,0)	(N=1.511) 30.599,8 (29.137,1; 32.135,9)
Intervalo de dosis			
<6 semanas	(N=578) 61,4 (55,3; 68,0)	(N=578) 8.184,5 (7.423,9; 9.023,1)	(N=564) 21.384,2 (19.750,7; 23.152,8)
6-8 semanas	(N=339) 56,1 (49,6; 63,3)	(N=290) 9.103,9 (8.063,1; 10.279,1)	(N=331) 28.764,8 (25.990,8; 31.834,9)
9-11 semanas	(N=331) 53,6 (47,5; 60,4)	(N=309) 8.120,9 (7.100,2; 9.288,4)	(N=327) 37.596,1 (34.494,2; 40.976,8)
≥12 semanas	(N=290) 54,3 (47,6; 61,9)	(N=289) 8.249,7 (7.254,5; 9.381,4)	(N=289) 52.360,9 (47.135,2; 58.165,9)

N = Número de sujetos incluidos en cada grupo; GMT = Título medio geométrico; IC = Intervalo de confianza; S = Pico

^a Respuesta inmunitaria evaluada mediante inmunoensayo múltiple; ^b en individuos seronegativos que recibieron dos dosis recomendadas de vacuna.

La respuesta inmunitaria observada en los participantes con una o más comorbilidades fue consistente con la población general.

Se observaron altas tasas de seroconversión en adultos mayores (≥ 65 años) después del primero (97,3%; N=149) y segunda dosis (100,0%; N=156). El aumento de los anticuerpos de unión a S 28 días después de la segunda dosis fue menor para los participantes ≥ 65 años de edad (GMT = 19.258,5). [N=161, 95% CI: 16.650,4; 22.275,1]) en comparación con los participantes de 18 a 64 años (GMT = 32.337,1 [N = 1.350, IC 95%: 30.720,8; 34.038,4]). La mayoría de los participantes ≥ 65 años tuvo un intervalo de dosis de < 6 semanas, lo que puede haber contribuido a los títulos más bajos observados.

En participantes con pruebas serológicas de infección anterior por SARS-CoV-2 al inicio (GMT = 10.979,1 [N=36; IC 95%: 6,452,7; 18.680,5]), Los títulos de anticuerpos S alcanzaron su máximo 28 días después de la dosis 1 (GMT = 139,010,4) [N=35; 95% CI: 95.429,0; 202,495,1]) pero no aumentó más después de la segunda dosis.

Tras una primera dosis de la vacuna COVID-19 AstraZeneca, se indujo las respuestas de células T específicas del pico medidas mediante el ensayo de inmunospot ligado a enzimas IFN-(EliSpot). Estos no aumentaron más después de una segunda dosis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No aplicable.

5.3 Datos de seguridad preclínicos

Los datos no clínicos revelan ningún riesgo especial para los seres humanos según un estudio convencional de toxicidad de dosis repetidas o toxicidad reproductiva.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
clorhidrato de L-histidina monohidrato
Cloruro de magnesio hexahidratado
Polisorbato 80 (E 433)
Etanol
Sacarosa
cloruro sódico
Edetato disódico dihidrato
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Esta vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos ni diluirse.

6.3 Vida útil

Vial multidosis sin abrir

6 meses

Después del primer uso

Utilizar lo antes posible y dentro de las 6 horas. La vacuna puede almacenarse entre 2 °C y 25 °C durante el período de uso.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Vial multidosis sin abrir

Conservar en refrigerador (2°C — 8°C).

No se congele.

Mantenga los viales en la caja exterior para protegerlos de la luz.

Después del primer uso

Para las condiciones de almacenamiento tras el primer uso del medicamento, véase la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del contenedor

Vial multidosis

vial de 10 dosis

5 ml de solución en un vial de 10 dosis (vidrio transparente tipo I) con tapón de goma de halobutilo y obturador de aluminio con tapa abatible de plástico. Tamaños de envase de 10 viales multidosis.

vial de 8 dosis

4 ml de solución en un vial de 8 dosis (vidrio transparente tipo I) con tapón de goma de halobutilo y obturador de aluminio con tapa abatible de plástico. Tamaños de envase de 10 viales multidosis.

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de manejo y administración

Esta vacuna debe ser manejada por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de cada dosis. La vacuna no contiene conservante.

No utilice esta vacuna después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de la EXP. La fecha de caducidad se refiere al último día de ese mes.

El vial multidosis sin abrir debe guardarse en un refrigerador (2°C — 8°C). No se congele.

Mantenga los viales en la caja exterior para protegerlos de la luz.

La vacuna COVID-19 AstraZeneca es una solución incolora a ligeramente marrón, clara a ligeramente opaca. La vacuna debe inspeccionarse visualmente antes de la administración y desecharse si se observan partículas o diferencias en el aspecto descrito. No agite el frasco. No diluya la solución.

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

El curso de vacunación consiste en dos dosis separadas de 0,5 ml cada una. La segunda dosis debe administrarse entre 4 y 12 semanas después de la primera dosis. Las personas que han recibido la primera dosis de la vacuna COVID-19 AstraZeneca deben recibir la segunda dosis de la misma vacuna para completar el curso de vacunación.

Cada dosis vacunal de 0,5 ml se retira en una jeringa inyectable que se administrará por vía intramuscular, preferiblemente en el músculo deltoide de la parte superior del brazo. Utilice una aguja y una jeringa estériles separadas para cada individuo. Cada vial contiene al menos el número de dosis indicadas. Es normal que el líquido permanezca en el vial después de retirar la dosis final. Cuando se utilizan jeringas y/o agujas de bajo volumen muerto, la cantidad que queda en el vial puede ser suficiente para una dosis adicional. Se debe tener cuidado para asegurarse de que se administra una dosis completa de 0,5 ml. Cuando no se pueda extraer una dosis completa de 0,5 ml, se debe desechar el volumen restante. No acumula el exceso de vacuna de varios viales. Después de retirar la primera dosis, utilice el vial lo antes posible y dentro de las 6 horas (almacenado entre 2 °C y 25 °C). Deseche cualquier vacuna que no haya utilizado.

Para facilitar la trazabilidad de la vacuna, el nombre y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente para cada destinatario.

Eliminación

La vacuna COVID-19 AstraZeneca contiene organismos modificados genéticamente (OMG). Cualquier vacuna o material de desecho no utilizado debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales. Los derrames deben desinfectarse con agentes con actividad contra el adenovirus.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

No aplicable.

8. NÚMERO (S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

No aplicable.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

No aplicable.

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

15/07/2021