

---

<b>CDS</b>	
Fármaco	Vacuna COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinante])
ID del documento	Doc ID-004450132
Versión	6.0
Fecha	Abril 19, 2021

---

---

## **Vacuna COVID-19 AstraZeneca, solución inyectable**

---

## 1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vacuna COVID-19 AstraZeneca

Vacuna COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinante])

## 2 FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis (0.5 ml) contiene:

Vacuna COVID-19 (ChAdOx1-S\* recombinante) -  $5 \times 10^{10}$  partículas virales (vp)

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

Este producto contiene organismos modificados genéticamente (GMO).

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

## 3 FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable transparente o ligeramente opaca, incolora a ligeramente marrón, sin partículas, pH 6.6.

## 4 DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

La vacuna COVID-19 AstraZeneca está indicada para la inmunización activa de personas  $\geq 18$  años para la prevención de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

El ciclo de vacunación con 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).

Se recomienda que las personas que reciben una primera dosis de la vacuna COVID-19 AstraZeneca completen el ciclo de vacunación con la vacuna COVID-19 AstraZeneca (ver sección 4.4).

#### Poblaciones especiales

##### *Población geriátrica*

No se requiere ajustar la dosis en personas de edad avanzada  $\geq 65$  años.

##### *Población pediátrica*

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

#### Método de administración

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

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

### 4.3 Contraindicaciones

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

Pacientes que hayan experimentado trombosis arterial y/o venosa mayor en combinación con trombocitopenia después de la vacunación con cualquier vacuna contra COVID-19.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Hipersensibilidad incluyendo anafilaxis

Se han producido reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis y angioedema tras la administración de la vacuna COVID-19 AstraZeneca.

El tratamiento médico y la supervisión adecuados siempre deben estar disponibles en caso de un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

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

#### 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 severa. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado y/o fiebre baja, no debe retrasar la vacunación.

#### Tromboembolismo y trombocitopenia

Se ha observado una combinación muy rara y grave de trombosis y trombocitopenia, en algunos casos acompañada de hemorragia, tras la vacunación con la vacuna COVID-19 AstraZeneca durante el uso posterior a su autorización. Esto incluye casos que presentan trombosis venosa, incluyendo sitios inusuales tales como trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena esplácnica, así como trombosis arterial, concomitante con trombocitopenia. La mayoría de los acontecimientos ocurrieron en los primeros 14 días después de la vacunación y algunos acontecimientos tuvieron un desenlace fatal.

En individuos con factores de riesgo de tromboembolismo y/o trombocitopenia, se deben considerar los beneficios y riesgos potenciales de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo y trombocitopenia, así como a las coagulopatías. Se debe instruir a los individuos vacunados para que busquen atención médica inmediata si desarrollan síntomas tales como dolores de cabeza graves o persistentes, visión borrosa, confusión, convulsiones, dificultad para respirar, dolor en el pecho, hinchazón de las piernas, dolor en las piernas, dolor abdominal persistente o hematomas inusuales en la piel o petequia pocos días después de la vacunación.

#### Riesgo de hemorragia con administración intramuscular

Al igual que con otras inyecciones intramusculares, la vacuna COVID-19 AstraZeneca debe administrarse con precaución a individuos con trombocitopenia, cualquier trastorno de la coagulación o a personas en tratamiento anticoagulante, ya que pueden producirse hemorragias o hematomas tras una administración intramuscular en estos individuos.

### Eventos neurológicos

Se han notificado casos muy raros de trastornos desmielinizantes después de la vacunación con la vacuna COVID-19 AstraZeneca. No se ha establecido una relación casual.

Al igual que con otras vacunas, se deben considerar los beneficios y riesgos potenciales de vacunar a las personas con la vacuna COVID-19 AstraZeneca.

### Individuos inmunodeprimidos

No se sabe si las personas con una respuesta inmunitaria deteriorada, incluidas las personas que reciben terapia inmunosupresora, obtendrán la misma respuesta que las personas inmunocompetentes al régimen de vacunación.

### Duración y nivel de protección

Aún no se ha establecido la duración de la protección.

Como con cualquier vacuna, la vacunación con la vacuna COVID-19 AstraZeneca puede no proteger a todos los receptores de la vacuna.

### Intercambiabilidad

No existen datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que respalden la intercambiabilidad de la vacuna COVID-19 AstraZeneca con otras vacunas COVID-19.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se ha evaluado la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la coadministración de la vacuna COVID-19 AstraZeneca con otras vacunas.

## **4.6 Embarazo y lactancia**

### Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso de la vacuna COVID-19 AstraZeneca en mujeres embarazadas o mujeres que quedaron embarazadas después de recibir la vacuna. Los datos son insuficientes para informar sobre el riesgo asociado con la vacuna.

No se han completado los estudios de toxicidad reproductiva en animales.

Como medida de precaución, no se recomienda la vacunación con la vacuna COVID-19 AstraZeneca durante el embarazo. El uso de la vacuna COVID-19 AstraZeneca en mujeres embarazadas debe basarse en una evaluación de si los beneficios de la vacunación superan los riesgos potenciales.

### Lactancia

No existen datos o son limitados sobre el uso de la vacuna COVID-19 AstraZeneca en mujeres lactantes. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/lactantes amamantados.

Como medida de precaución, es preferible evitar la vacunación con la vacuna COVID-19 AstraZeneca durante la lactancia.

### Fertilidad

Se desconoce si la vacuna COVID-19 AstraZeneca puede afectar la fertilidad. No hay datos disponibles.

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

## 4.8 Efectos no deseados

### Resumen general del perfil de seguridad

La seguridad general de la vacuna COVID-19 AstraZeneca se basa en un análisis de datos combinados de cuatro estudios clínicos realizados en el Reino Unido, Brasil y Sudáfrica. En el momento del análisis, 24,244 participantes  $\geq 18$  años habían sido asignados aleatoriamente y recibieron la vacuna COVID-19 AstraZeneca o el control. De estos, 12,282 recibieron al menos una dosis de la vacuna COVID-19 AstraZeneca, con una mediana de duración de seguimiento de 4.5 meses.

Las características demográficas fueron generalmente similares entre los participantes que recibieron la vacuna COVID-19 AstraZeneca y los que recibieron el control. En general, entre los participantes que recibieron la vacuna COVID-19 AstraZeneca, 89.8% tenía entre 18 y 64 años y 10.2% tenía 65 años o más. La mayoría de los destinatarios eran blancos (75.5%), 9.8% eran negros y 3.7% eran asiáticos; 55.8% eran mujeres y 44.2% hombres.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron: dolor a la palpación en el lugar de la inyección ( $>60\%$ ); dolor en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, fatiga ( $>50\%$ ); mialgia, malestar ( $>40\%$ ); pirexia, escalofríos ( $>30\%$ ); y artralgia, náuseas ( $>20\%$ ). La mayoría de las reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada y, por lo general, se resolvieron a los pocos días de la vacunación.

Tras la vacunación, los vacunados pueden experimentar múltiples reacciones adversas al mismo tiempo (por ejemplo, mialgia/artralgia, cefalea, escalofríos, pirexia y malestar). Si un individuo vacunado presenta síntomas persistentes, se deben considerar causas alternativas.

En comparación con la primera dosis, las reacciones adversas notificadas después de la segunda dosis fueron más leves y menos frecuentes. Las reacciones adversas fueron generalmente más leves y se reportaron con menos frecuencia en adultos mayores ( $\geq 65$  años).

Se pueden utilizar medicamentos analgésicos y/o antipiréticos (por ejemplo, productos que contienen paracetamol) para proporcionar un alivio sintomático de las reacciones adversas posteriores a la vacunación.

### Reacciones adversas al medicamento

Las reacciones adversas al medicamento (ADR) están organizadas por clase de órgano o sistema (SOC) de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos se ordenan por frecuencia decreciente y luego por severidad decreciente. Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 – Reacciones adversas al medicamento<sup>a</sup>

MedDRA SOC	Reacción adversa <sup>b</sup>	Vacuna COVID-19 AstraZeneca (N= 10317)	Control <sup>c</sup> (N= 10141)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfoadenopatías <sup>d</sup>	Poco frecuente (0.3%)	Poco frecuente (0.3%)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuente (52.7%)	Muy frecuente (39.8%)
	Mareos <sup>d</sup>	Poco frecuente (0.7%)	Poco frecuente (0.7%)
	Somnolencia <sup>d</sup>	Poco frecuente (0.5%)	Poco frecuente (0.3%)
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Muy frecuente (22.2%)	Muy frecuente (13.4%)
	Vómitos	Frecuente (1.8%)	Frecuente (0.9%)
	Diarrea <sup>d</sup>	Frecuente (1.6%)	Frecuente (1.5%)
	Dolor abdominal <sup>d</sup>	Poco frecuente (0.3%)	Poco frecuente (0.3%)
Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos	Hiperhidrosis <sup>d</sup>	Poco frecuente (0.4%)	Poco frecuente (0.2%)
	Prurito <sup>d</sup>	Poco frecuente (0.3%)	Poco frecuente (0.3%)
	Erupción <sup>d</sup>	Poco frecuente (0.2%)	Poco frecuente (0.3%)
	Urticaria <sup>d</sup>	Poco frecuente (0.1%)	Poco frecuente (0.1%)
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor muscular (mialgia)	Muy frecuente (43.9%)	Muy frecuente (22.3%)
	Dolor de articulaciones (artralgia)	Muy frecuente (26.6%)	Muy frecuente (13.0%)
	Dolor en la extremidades <sup>d</sup>	Frecuente (1.3%)	Frecuente (0.8%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de la administración	<b>Local</b>		
	Sensibilidad en el lugar de la inyección	Muy frecuente (63.8%)	Muy frecuente (40.1%)
	Dolor en el lugar de la inyección	Muy frecuente (54.3%)	Muy frecuente (37.5%)
	Calor en el lugar de la inyección	Muy frecuente (17.9%)	Muy frecuente (15.2%)
	Picazón en el lugar de la inyección (Prurito en el lugar de la inyección)	Muy frecuente (13.1%)	Frecuente (7.8%)
	Hinchazón en el lugar de la inyección	Frecuente (3.4%)	Frecuente (1.6%)
	Enrojecimiento en el lugar de la inyección (Eritema en el lugar de la inyección)	Frecuente (3.1%)	Frecuente (1.4%)
	<b>Sistémica</b>		
	Fatiga	Muy frecuente (53.0%)	Muy frecuente (38.6%)
	Malestar	Muy frecuente (44.4%)	Muy frecuente (21.0%)
	Afiebramiento <sup>e</sup> (pirexia)	Muy frecuente (33.5%)	Muy frecuente (11.0%)

MedDRA SOC	Reacción adversa <sup>b</sup>	Vacuna COVID-19 AstraZeneca (N= 10317)	Control <sup>c</sup> (N= 10141)
	Escalofríos	Muy frecuente (32.2%)	Frecuente (8.4%)
	Fiebre <sup>e</sup> (pirexia)	Frecuente (7.6%)	Frecuente (1.5%)
	Resfriado <sup>d</sup>	Frecuente (1.1%)	Frecuente (0.7%)

<sup>a</sup> Las frecuencias de las ADR se reportan a partir del conjunto de análisis de seguridad en el que los participantes recibieron la dosis recomendada ( $5 \times 10^{10}$  vp) como primera dosis.

<sup>b</sup> Términos de reporte de eventos solicitados, cuando corresponda, los términos preferidos de MedDRA se proporcionan entre paréntesis.

<sup>c</sup> El control fue la vacuna meningocócica o solución salina.

<sup>d</sup> Reacción adversa no solicitada.

<sup>e</sup> Definido como: afiebramiento (subjetivo), una sensación autoinformada de tener fiebre; fiebre, (objetivo)  $\geq 38^{\circ}\text{C}/100.4^{\circ}\text{F}$ .

### Resumen de datos posteriores a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas no se observaron durante los ensayos clínicos y se han notificado espontáneamente durante el uso de la vacuna COVID-19 AstraZeneca a nivel mundial después de su autorización.

*Trastornos del sistema inmune:* reacción anafiláctica (frecuencia: desconocida)

*Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos:* angioedema (frecuencia: desconocida)

*Trastornos vasculares:* Se ha observado una combinación muy rara y grave de trombosis y trombocitopenia (con una frecuencia inferior a 1/100.000), en algunos casos acompañada de hemorragia. Esto incluye casos que presentan trombosis venosa, incluyendo sitios inusuales tales como trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena esplácica, así como trombosis arterial, concomitante con trombocitopenia (ver sección 4.4).

## 4.9 Sobredosis

La experiencia con sobredosis es limitada.

No existe un tratamiento específico para una sobredosis con la vacuna COVID-19 AstraZeneca. En caso de sobredosis, se debe controlar al individuo y proporcionarle el tratamiento sintomático que corresponda.

## 5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

#### Mecanismo de acción

La vacuna COVID-19 AstraZeneca es una vacuna monovalente compuesta de un único vector de adenovirus de chimpancé recombinante de replicación deficiente (ChAdOx1) que codifica la glicoproteína S del SARS-CoV-2. Después de la administración, la glicoproteína S del SARS-CoV-2 se expresa localmente estimulando las respuestas inmunitarias celulares y de anticuerpos neutralizantes.

## Eficacia clínica

### Análisis primario de los datos agrupados de COV001, COV002, COV003 y COV005

La vacuna COVID-19 AstraZeneca se ha evaluado en base a los datos agrupados de cuatro ensayos clínicos en curso, aleatorizados, ciegos y controlados: un estudio de fase I/II, COV001 (NCT04324606), en adultos sanos de 18 a 55 años de edad en el Reino Unido; un estudio de fase II/III, COV002 (NCT04400838), en adultos  $\geq 18$  años (incluidos los ancianos) en el Reino Unido; un estudio de fase III, COV003 (ISRCTN89951424), en adultos  $\geq 18$  años (incluidos los ancianos) en Brasil; y un estudio Fase I/II, COV005 (NCT0444674), en adultos de 18 a 65 años de edad en Sudáfrica. Los estudios excluyeron a participantes con enfermedades cardiovasculares, gastrointestinales, hepáticas, renales, endocrinas/metabólicas y neurológicas graves y/o no controladas; así como con inmunosupresión severa. Todos los participantes deben ser controlados durante un máximo de 12 meses para evaluar la seguridad y eficacia frente a la enfermedad de COVID-19.

En el análisis conjunto de la eficacia, los participantes  $\geq 18$  años recibieron dos dosis de la vacuna COVID-19 AstraZeneca (N=8.597) o control (vacuna meningocócica o solución salina) (N=8.581). Los participantes aleatorizados a la vacuna COVID-19 AstraZeneca recibieron dos dosis estándar [SD] ( $5 \times 10^{10}$  vp por dosis) o una dosis baja [LD] ( $2,2 \times 10^{10}$  vp) seguidas de una SD ( $5 \times 10^{10}$  vp), administrada mediante inyección IM. En general, la mayoría de los participantes (83,8%) recibieron dos SD.

Debido a limitaciones logísticas, el intervalo entre la dosis 1 y la dosis 2 osciló entre 3 y 28 semanas, y el 77,0% de los participantes recibieron sus dos dosis en el intervalo de 4 a 12 semanas.

La demografía basal fue bien equilibrada entre los grupos de tratamiento de la vacuna COVID-19 AstraZeneca y los grupos de control. En el análisis conjunto, entre los participantes que recibieron la vacuna COVID-19 AstraZeneca, el 91,8% de los participantes tenían entre 18 y 64 años (con un 8,2% de edad igual o superior a 65 años); El 56,0% de los sujetos eran mujeres; El 74,9% eran blancos, el 10,1% eran negros y el 3,7% eran asiáticos. Un total de 3.056 participantes (35,5%) tenían al menos una comorbilidad preexistente (definida como un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, trastorno cardiovascular, enfermedad respiratoria o diabetes). En el momento del análisis primario, la mediana del tiempo de seguimiento posterior a la dosis 1 y posterior a la dosis 2 fue de 4,7 meses y 2,7 meses, respectivamente.

La determinación final de los casos COVID-19 fue realizada por un comité de arbitraje, que también asignó la gravedad de la enfermedad según la escala de progresión clínica de la OMS. Un total de 332 participantes presentaron COVID-19 confirmada virológicamente por la presencia SARS-CoV-2, que se produjo luego de 15 días de la segunda dosis con al menos un síntoma de COVID-19 (fiebre objetiva (definida como  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ), tos, dificultad respiratoria, anosmia o ageusia) y no presentaron evidencia de infección previa por SARS-CoV-2. La vacuna COVID-19 AstraZeneca disminuyó significativamente la incidencia de COVID-19 en comparación con el control (ver Tabla 2).

**Tabla 2 – Eficacia de la vacuna COVID-19 AstraZeneca contra el COVID-19<sup>a</sup>**

Población	Vacuna COVID-19 AstraZeneca		Control		Eficacia de la vacuna % (95% CI)
	N	Cantidad de casos de COVID-19 <sup>b</sup> , n (%)	N	Cantidad de casos de COVID-19 <sup>b</sup> , n (%)	
<i>Población de análisis primario</i>					
Global (SDSD + LDSD)	8597	84 (0.98)	8581	248 (2.89)	66.73 (57.41, 74.01)



Población	Vacuna COVID-19 AstraZeneca		Control		Eficacia de la vacuna % (95% CI)
	N	Cantidad de casos de COVID-19 <sup>b</sup> , n (%)	N	Cantidad de casos de COVID-19 <sup>b</sup> , n (%)	
<b>Régimen de aprobación</b>					
SDSD	7201	74 (1.03)	7179	197 (2.74)	63.09 (51.81, 71.73)

N = Número de sujetos incluidos en cada grupo; n = Número de sujetos con un evento confirmado; CI = intervalo de confianza; LD = dosis baja; SD = Dosis estándar

<sup>a</sup> El criterio de valoración principal del estudio se basó en los casos confirmados de COVID-19 en sujetos de 18 años o más que eran seronegativos al inicio del estudio, que habían recibido dos dosis (SDSD o LDSD) y estaban en el estudio  $\geq 15$  días después de la segunda dosis.

<sup>b</sup> SARS-CoV-2 confirmado virológicamente y al menos uno de los siguientes síntomas: fiebre objetiva (definida como  $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ ), tos, dificultad para respirar, anosmia o ageusia. Confirmado por el comité de arbitraje.

El nivel de protección obtenido de una SD de la vacuna COVID-19 AstraZeneca se evaluó en un análisis exploratorio que incluyó a participantes que habían recibido una dosis de SD. Los participantes fueron censurados del análisis en el momento más temprano en que recibieron una segunda dosis o a las 12 semanas después de la dosis 1. En esta población, la eficacia de la vacuna a los 22 días después de la dosis 1 fue del 71,42% (IC 95%: 51,11; 84,08 [Vacuna COVID-19 AstraZeneca 18/9.335 vs control 63/9.312]).

Los análisis exploratorios mostraron que se observó un aumento de la eficacia de la vacuna con el aumento del intervalo de dosis, ver Tabla 3.

**Tabla 3 – Eficacia de la vacuna COVID-19 AstraZeneca según el intervalo de dosis<sup>a</sup>**

Intervalo de dosis	Vacuna COVID-19 AstraZeneca		Control		Eficacia de la vacuna % (95% CI)
	N	Cantidad de casos de COVID-19 <sup>b</sup> , n (%)	N	Cantidad de casos de COVID-19 <sup>b</sup> , n (%)	
<6 semanas	3.905	35 (0.90)	3,871	76 (1.96)	55.09 (32.99, 69.90)
6-8 semanas	1,124	20 (1.78)	1,023	44 (4.30)	59.72 (31.68, 76.25)
9-11 semanas	1,530	14 (0.92)	1,594	52 (3.26)	72.25 (49.95, 84.61)
$\geq 12$ semanas	2,038	15 (0.74)	2,093	76 (3.63)	79.99 (65.20, 88.50)

N = Número de sujetos incluidos en cada grupo; n = Número de sujetos con un evento confirmado; CI = intervalo de confianza; LD = dosis baja; SD = Dosis estándar

<sup>a</sup> El criterio de valoración principal del estudio se basó en los casos confirmados de COVID-19 en sujetos de 18 años o más que eran seronegativos al inicio del estudio, que habían recibido dos dosis (SDSD o LDSD) y estaban en el estudio  $\geq 15$  días después de la segunda dosis.

<sup>b</sup> SARS-CoV-2 confirmado virológicamente y al menos uno de los siguientes síntomas: fiebre objetiva (definida como  $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ ), tos, dificultad para respirar, anosmia o ageusia. Confirmado por el comité de arbitraje.

*Eficacia frente al ingreso en el hospital COVID-19 y la enfermedad severa COVID-19*

La vacuna COVID-19 AstraZeneca redujo la hospitalización por COVID-19 (clasificación de gravedad de la OMS  $\geq 4$ ).

En los participantes que habían recibido dos dosis de la vacuna COVID-19 AstraZeneca (SDSD + LDSD,  $\geq 15$  días después de la dosis 2) en comparación con el control, hubo 0 (N=8.597) vs 9 (0,10%; N=8.581) casos hospitalizados de COVID-19, respectivamente. Lo que corresponde a una eficacia de la vacuna del 100% (IC 97,5%: 50,19; No evaluable).

En todos los participantes que recibieron SD como primera dosis, y a partir de los 22 días posteriores a la dosis 1, la eficacia de la vacuna fue del 100% (IC 97,5%: 69,92; No evaluable) con 0 (N=9.335) casos de hospitalización por COVID-19 en participantes que recibieron la vacuna COVID-19 AstraZeneca, comparado con 14 (0,15%, N=9.312) casos notificados para el control. Dos de los casos de COVID-19 notificados para el control ( $\geq 22$  días después de la dosis 1) fueron graves (clasificación de gravedad de la OMS  $\geq 6$ ).

*Eficacia frente a COVID-19 en subgrupos*

Los participantes que presentaron una o más comorbilidades tuvieron una eficacia de la vacuna del 62,71% [IC 95%: 44,79; 74,82]; 34 (1,11%) frente a 93 (3,00%) casos de COVID-19 para la vacuna COVID-19 AstraZeneca (SDSD + LDSD,  $\geq 15$  días después de la dosis 2, N=3,056) y la población control (N=3,102), respectivamente; que fue similar a la eficacia de la vacuna observada en la población total.

En los participantes  $\geq 65$  años que habían recibido 2 dosis de la Vacuna COVID-19 AstraZeneca (SDSD + LDSD,  $\geq 15$  días después de la dosis 2, N=703), se registraron 4 casos de COVID-19 en comparación con 8 casos de control (N=680), correspondientes a una eficacia de la vacuna del 51,91% [IC 95%: -59,98, 85,54]. Una gran proporción (89,6%) de los adultos mayores recibieron su segunda dosis  $<6$  semanas después de la primera. En adultos mayores ( $\geq 65$  años de edad) que habían recibido SD como primera dosis ( $\geq 22$  días después de la dosis 1), hubo 6 casos de COVID-19 para la vacuna COVID-19 AstraZeneca (N=945) comparado con 13 para el control (N=896), con 0 frente a 2 casos en la vacuna COVID-19 AstraZeneca y grupos de control, respectivamente, que conducen a la hospitalización (clasificación de gravedad de la OMS  $\geq 4$ ).

Inmunogenicidad*Análisis primario de los datos agrupados de COV001, COV002, COV003 y COV005*

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

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

**Tabla 4 - Respuesta de anticuerpos de unión a S de SARS CoV-2 a la vacuna COVID-19 AstraZeneca (SDSD)<sup>a</sup>**

Población	Línea de base <sup>b</sup>	28 días después de la dosis 1	28 días después de la dosis 2
	GMT (95% CI)	GMT (95% CI)	GMT (95% CI)
Global	(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)
<b>Intervalo de dosis</b>			
<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; CI = intervalo de confianza; S = Pico

<sup>a</sup> Respuesta inmunitaria evaluada mediante un inmunoanálisis múltiple.

<sup>b</sup> Participantes que eran seronegativos al inicio del estudio.

La respuesta inmune 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 de la primera SD (97.3% [N = 149, CI 95%: 93.3; 99.3]) y la segunda SD (100.0% [N = 156, CI 95%: 97.7; No Evaluable]). La mayoría de adultos mayores tuvo un intervalo de dosis <6 semanas. El aumento de los anticuerpos de unión a proteína S para adultos mayores con un intervalo de dosis <6 semanas (28 días después de la segunda SD: GMT = 18,759.6 [N = 126, CI 95%: 15,764.8; 22,323.3]) fue comparable al de todos los participantes que recibieron la segunda dosis luego de un intervalo <6 semanas (ver Tabla 4).

En los participantes con evidencia serológica de infección previa por SARS-CoV-2 al inicio del estudio (GMT = 10,979.1 [N = 36; CI 95%: 6,452.7; 18,680.5]), los títulos de anticuerpos contra proteína S alcanzaron su punto máximo 28 días después de la dosis 1 (GMT = 139,010.4 [N = 35; CI 95%: 95,429.0; 202,495.1]) pero no aumentaron más luego de la segunda dosis.

Las respuestas de las células T específicas contra la proteína Spike, medidas mediante el ensayo de inmunospot (ELISpot) de INF- $\gamma$  ligado a enzimas, se inducen después de una primera dosis de la vacuna COVID-19 AstraZeneca. Las respuestas medias geométricas son generalmente similares entre los estratos de edad e independientes de la presencia de comorbilidades. Estos no aumentan después de una segunda dosis. Las

citoquinas Th1 son inducidas por la vacuna COVID-19 AstraZeneca con células que expresan IFN- $\gamma$ , IL-2 y/o TNF $\alpha$  que son generalmente similares entre categorías de edad.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

No aplicable.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

### Estudios de toxicidad y tolerancia local

Los datos no clínicos obtenidos de estudios de toxicología y tolerancia local con vacunas en investigación que utilizan la misma tecnología de vacuna de vector adenoviral ChAdOx1 que la vacuna COVID-19 AstraZeneca, concluyeron que la tecnología ChAdOx1 fue bien tolerada en ratones y no se asoció con ningún efecto adverso.

### Mutagenicidad y carcinogenicidad

La vacuna COVID-19 AstraZeneca es una vacuna, como tal, no se han realizado estudios de genotoxicidad (mutagenicidad) y carcinogenicidad.

# 6 DATOS FARMACÉUTICOS

## 6.1 Lista de excipientes

L-Histidina

Clorhidrato de L-Histidina monohidratada

Cloruro de magnesio hexahidratado

Polisorbato 80

Etanol

Sacarosa

Cloruro de sodio

Edetato de disodio dihidratado (EDTA)

Agua para inyección

(Los nombres de los ingredientes inactivos pueden variar según la región geográfica)

## 6.2 Incompatibilidades

A falta de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

## 6.3 Periodo de validez

### Vial multidosis sin abrir

6 meses

(Consulte la vida útil aprobada localmente)

### Vial multidosis abierto

Después de abrir el envase por primera vez, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso desde el momento de la punción del vial hasta la administración por no más de:

- 6 horas a temperatura ambiental, hasta 30°C (86°F), o
- 48 horas en un refrigerador (2 a 8°C [36 a 46°F]).

El vial se puede volver a refrigerar, pero el tiempo de almacenamiento acumulado a temperatura ambiental no debe exceder las 6 horas y el tiempo de almacenamiento acumulado total no debe exceder las 48 horas.

## 6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

### Vial multidosis sin abrir

Conservar en refrigeración (de 2 a 8°C [36 a 46°F]).

No congelar.

Conservar en la caja externa para protegerlo de la luz.

### Vial multidosis abierto

Para las condiciones de almacenamiento después de abrir por primera vez el medicamento, ver la sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

### Vial multidosis

- 5 ml de solución en un vial de 10 dosis (vidrio transparente tipo I) con tapón (elastomérico con sello de aluminio). Paquete con 10 viales.
- 4 ml de solución en un vial de 8 dosis (vidrio transparente tipo I) con tapón (elastomérico con sello de aluminio). Paquete con 10 viales.

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

## 6.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

### Administración

La vacuna COVID-19 AstraZeneca es una solución incolora a ligeramente marrón, transparente a ligeramente opaca. La vacuna debe inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración. Deseche el vial si la solución se decolora o si se observan partículas visibles.

Cada dosis de la vacuna de 0.5 ml se extrae en una jeringa para inyección que se administra por vía intramuscular. Use una aguja y una jeringa estériles independientes para cada individuo.

Cada vial contiene al menos el número de dosis indicado. Es normal que permanezca líquido en el vial después de retirar la dosis final. Cuando se utilizan jeringas y/o agujas de bajo volumen muerto, la cantidad restante en el vial puede ser suficiente para una dosis adicional. Se debe tener cuidado para garantizar la administración de 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 agrupar el exceso de vacuna de varios viales.

La vacuna no contiene ningún conservante. Después de la primera apertura, utilice el vial en el término de:

- 6 horas cuando se almacena a temperatura ambiental (hasta 30°C [86°F]), o
- 48 horas cuando se almacena en un refrigerador (2 a 8°C [36 a 46°F]).

El vial se puede volver a refrigerar, pero el tiempo de almacenamiento acumulativo a temperatura ambiental no debe exceder las 6 horas y el tiempo de almacenamiento acumulado total no debe exceder las 48 horas. Pasado este tiempo, el vial debe desecharse.

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

#### Eliminación

La vacuna COVID-19 AstraZeneca contiene organismos modificados genéticamente (GMO). Cualquier vacuna no utilizada o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales. Los derrames deben desinfectarse con un desinfectante antiviral adecuado.