

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Una dose (0,5 mL) contiene:

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

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

Il prodotto contiene organismi geneticamente modificati (OGM).

Eccipienti con effetti noti

Ciascuna dose (0,5 mL) contiene circa 2 mg di etanolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile (preparazione iniettabile).

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

COVID-19 Vaccine Janssen è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione della malattia da nuovo coronavirus (COVID-19), causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di età pari o superiore a 18 anni

COVID-19 Vaccine Janssen è somministrato come singola dose da 0,5 mL esclusivamente mediante iniezione per via intramuscolare.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di COVID-19 Vaccine Janssen nei bambini e negli adolescenti (di età inferiore a 18 anni) non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Popolazione anziana

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

Modo di somministrazione

COVID-19 Vaccine Janssen è solo per iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità e anafilassi

Sono stati segnalati eventi di anafilassi. Devono essere sempre prontamente disponibili cure e supervisione mediche adeguate in caso di reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino. Si raccomanda un'attenta osservazione per almeno 15 minuti dopo la vaccinazione.

Reazioni correlate all'ansia

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

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere posticipata nei soggetti affetti da una malattia febbrile severa acuta o un'infezione acuta. Tuttavia, la presenza di un'infezione minore e/o febbre lieve non deve ritardare la vaccinazione.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela in soggetti che ricevono terapia anticoagulante o che sono affetti da trombocitopenia o da qualsiasi disturbo della coagulazione (come l'emofilia), poiché in questi soggetti possono verificarsi sanguinamento o formazione di lividi a seguito della somministrazione per via intramuscolare.

Individui immunocompromessi

L'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino non sono state valutate nei soggetti immunocompromessi, compresi coloro che ricevono terapia immunosoppressiva. L'efficacia di COVID-19 Vaccine Janssen può essere inferiore nei soggetti immunosoppressi.

Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota in quanto è ancora in fase di determinazione dagli studi clinici in corso.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

La protezione comincia circa 14 giorni dopo la vaccinazione. Come con tutti i vaccini, la vaccinazione con COVID-19 Vaccine Janssen potrebbe non proteggere tutti i soggetti vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

Eccipienti

Sodio

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

Etanolo

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione. La somministrazione concomitante di COVID-19 Vaccine Janssen con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'esperienza relativa all'uso di COVID-19 Vaccine Janssen in donne in gravidanza è limitata. Gli studi sugli animali con COVID-19 Vaccine Janssen non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di COVID-19 Vaccine Janssen in gravidanza deve essere presa in considerazione solo quando i potenziali benefici superano i potenziali rischi per la madre e per il feto.

Allattamento

Non è noto se COVID-19 Vaccine Janssen sia escreto nel latte materno.

Fertilità

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

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

COVID-19 Vaccine Janssen non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tuttavia, alcune delle reazioni avverse elencate al paragrafo 4.8 possono alterare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di COVID-19 Vaccine Janssen è stata valutata in uno studio di fase III attualmente in corso (COV3001). Un totale di 21.895 adulti di età pari o superiore a 18 anni ha ricevuto COVID-19 Vaccine Janssen. L'età mediana dei soggetti era di 52 anni (intervallo: 18-100 anni). L'analisi di sicurezza è stata effettuata una volta raggiunta una durata mediana del follow-up post-vaccinazione pari a 2 mesi. Un follow-up di sicurezza oltre 2 mesi è disponibile per 11 948 adulti che hanno ricevuto COVID-19 Vaccine Janssen.

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

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

In generale, il profilo di sicurezza è stato coerente tra i partecipanti con o senza precedente evidenza di infezione da SARS-CoV-2 al basale; un totale di 2.151 adulti sieropositivi al basale hanno ricevuto COVID-19 Vaccine Janssen (9,8%).

Tabella delle reazioni avverse

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

molto comune ($\geq 1/10$);

comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);

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

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

| Classificazione per sistemi e organi | Molto comune ($\geq 1/10$) | Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|---|--|---|---|---|--|
| Disturbi del sistema immunitario | | | | Ipersensibilità ^a ; orticaria | Anafilassi ^b |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea | | Tremore | | |

| | | | | | |
|--|---|---|---|--|--|
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | Tosse | Starnuto; dolore orofaringeo | | |
| Patologie gastrointestinali | Nausea | | | | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | Eruzione cutanea; iperidrosi | | |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Mialgia | Artralgia | Debolezza muscolare; dolore a un arto; dolore dorsale | | |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | Stanchezza; dolore in sede di iniezione | Piressia; eritema in sede di iniezione; tumefazione in sede di iniezione; brividi | Astenia; malessere | | |

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#), includendo il numero di lotto, se disponibile.

4.9 Sovradosaggio

Non è stato riportato alcun caso di sovradosaggio. Negli studi di fase I/II, in cui è stata somministrata una dose più elevata (fino a 2 volte), COVID-19 Vaccine Janssen è rimasto ben tollerato. Tuttavia, i soggetti vaccinati hanno segnalato un aumento della reattogenicità (dolore aumentato nel sito di vaccinazione, stanchezza, cefalea, mialgia, nausea e piressia).

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

COVID-19 Vaccine Janssen è un vaccino monovalente composto da un vettore ricombinante basato su adenovirus umano di tipo 26 incompetente per la replicazione, che codifica per la sequenza completa della glicoproteina spike (S) di SARS-CoV-2 in una conformazione stabilizzata. Dopo la somministrazione, la glicoproteina S di SARS-CoV-2 viene espressa in maniera transitoria, stimolando sia anticorpi anti-S neutralizzanti che altri anticorpi specifici anti-S funzionali, così come

risposte immunitarie cellulari dirette contro l'antigene S, che possono contribuire a proteggere contro COVID-19.

Efficacia clinica

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

Un totale di 44 325 soggetti è stato randomizzato in parallelo in rapporto 1:1 a ricevere un'iniezione intramuscolare di COVID-19 Vaccine Janssen o placebo. Un totale di 21 895 adulti ha ricevuto COVID-19 Vaccine Janssen, mentre 21 888 adulti hanno ricevuto il placebo. I partecipanti sono stati seguiti per una mediana di 58 giorni (intervallo:1-124 giorni) dopo la vaccinazione.

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

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

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

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

| Sottogruppo | COVID-19 Vaccine Janssen N=19.630 | | Placebo N=19.691 | | % Efficacia del vaccino (IC al 95%) ^c |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------|----------------------|--------------|--|
| | Casi di COVID-19 (n) | Anni-persona | Casi di COVID-19 (n) | Anni-persona | |
| 14 giorni dopo la vaccinazione | | | | | |
| Tutti i soggetti^a | 116 | 3 116,57 | 348 | 3 096,12 | 66,9 (59,03; 73,40) |
| Età da 18 a 64 anni | 107 | 2 530,27 | 297 | 2 511,23 | 64,2 (55,26; 71,61) |
| 65 anni e oltre | 9 | 586,31 | 51 | 584,89 | 82,4 (63,90; 92,38) |
| 75 anni e oltre | 0 | 107,37 | 8 | 99,15 | 100 (45,90; 100,00) |
| 28 giorni dopo la vaccinazione | | | | | |
| Tutti i soggetti^a | 66 | 3 102,00 | 193 | 3 070,65 | 66,1 (55,01; 74,80) |
| Età da 18 a 64 anni | 60 | 2 518,73 | 170 | 2 490,11 | 65,1 (52,91; 74,45) |
| 65 anni e oltre | 6 | 583,27 | 23 | 580,54 | 74,0 (34,40; 91,35) |
| 75 anni e oltre | 0 | 106,42 | 3 | 98,06 | – |

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

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

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

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

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

| Sottogruppo | COVID-19 Vaccine Janssen N=19.630 | | Placebo N=19.691 | | % Efficacia del vaccino (IC al 95%) ^b |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------|----------------------|--------------|--|
| | Casi di COVID-19 (n) | Anni-persona | Casi di COVID-19 (n) | Anni-persona | |
| 14 giorni dopo la vaccinazione | | | | | |
| Grado severo ^a | 14 | 3.125,05 | 60 | 3.122,03 | 76,7 (54,56; 89,09) |
| 28 giorni dopo la vaccinazione | | | | | |
| Grado severo ^a | 5 | 3.106,15 | 34 | 3.082,58 | 85,4 (54,15; 96,90) |

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

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

Dei 14 vs 60 casi severi con insorgenza almeno 14 giorni dopo la vaccinazione, nel gruppo COVID-19 Vaccine Janssen rispetto al gruppo placebo, 2 vs 6 casi sono stati ospedalizzati. Tre soggetti sono deceduti (tutti nel gruppo placebo). La maggior parte dei casi severi rimanenti soddisfacevano solo i criteri di saturazione di ossigeno (SpO₂) della malattia severa ($\leq 93\%$ in aria ambiente).

Prima dell'apertura del cieco, analisi supplementari, considerate post-hoc, dei casi positivi mediante test PCR a prescindere dalla conferma del laboratorio centrale hanno supportato in genere i risultati dell'analisi primaria.

Oltre i 14 giorni dopo la vaccinazione, 2 vs 8 casi di COVID-19 confermati con test molecolare sono stati ospedalizzati, rispettivamente nel gruppo COVID-19 Vaccine Janssen vs gruppo placebo. Un caso nel gruppo placebo ha richiesto il ricovero in unità di terapia intensiva (UTI) e la ventilazione meccanica. La conclusione è stata supportata dall'analisi post-hoc di tutte le ospedalizzazioni correlate a COVID-19, implementando una ricerca basata su tutte le informazioni disponibili da qualsiasi fonte (2 vs 29 casi nel set di dati allargato).

Le analisi dei sottogruppi degli endpoint primari di efficacia hanno mostrato una stima dei punti di efficacia simile per i soggetti di sesso maschile e femminile, e per i soggetti con e senza comorbidità associate ad alto rischio di COVID-19 severa.

Per Brasile, Sudafrica e Stati Uniti sono state condotte analisi di sottogruppi esplorative sull'efficacia del vaccino contro il COVID-19 e contro il COVID-19 di stadio severo (vedere Tabella 4). Per le analisi dei sottogruppi, sono stati inclusi tutti i casi di COVID-19 raccolti fino alla data di sospensione dell'analisi di efficacia primaria, che comprendevano sia i casi confermati dal laboratorio centrale sia i casi con documentata PCR positiva al SARS-CoV-2 da un laboratorio locale in attesa di conferma dal laboratorio centrale.

Tabella 4. Riepilogo dell'efficacia del vaccino contro COVID-19 e COVID-19 di grado severo per i paesi con >100 casi segnalati

| | Insorgenza | Severità | |
|-------------|--|----------------------|--------------------------------------|
| | | COVID-19 (IC al 95%) | COVID-19 di grado severo (IC al 95%) |
| Stati Uniti | almeno 14 giorni dopo la vaccinazione | 74,4% (65,00; 81,57) | 78,0% (33,13; 94,58) |
| | almeno 28 giorni dopo la vaccinazione | 72,0% (58,19; 81,71) | 85,9% (-9,38; 99,69) |
| Brasile | almeno 14 giorni dopo la vaccinazione | 66,2% (51,01; 77,14) | 81,9% (17,01; 98,05) |
| | almeno 28 giorni dopo la vaccinazione | 68,1% (48,81; 80,74) | 87,6% (7,84; 99,72) |
| Sudafrica | almeno 14 giorni dopo la vaccinazione | 52,0% (30,26; 67,44) | 73,1% (40,03; 89,36) |
| | almeno 28 giorni dopo la vaccinazione | 64,0% (41,19; 78,66) | 81,7% (46,18; 95,42) |

IC: intervallo di confidenza

Sono stati sequenziati campioni provenienti dal 71,7% dei casi dell'analisi primaria confermati dal laboratorio centrale [Stati Uniti (73,5%), Sudafrica (66,9%) e Brasile (69,3%)]. Dai campioni sequenziati è stato riscontrato uno squilibrio nella completezza del set di dati tra COVID-19 Vaccine Janssen e placebo. Negli Stati Uniti, nel 96,4% dei ceppi è stata identificata la variante Wuhan-H1 D614G; in Sudafrica, nel 94,5% dei ceppi è stata identificata la variante 20H/501Y.V2 (linea B.1.351); in Brasile, nel 69,4% dei ceppi è stata identificata la variante della linea P.2 e nel 30,6% dei ceppi è stata identificata la variante Wuhan-H1 D614G.

Popolazione anziana

COVID-19 Vaccine Janssen è stato valutato in soggetti di età pari o superiore a 18 anni. L'efficacia di COVID-19 Vaccine Janssen è stata coerente tra gli anziani (≥ 65 anni) e i soggetti più giovani (18-64 anni).

Popolazione pediatrica

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

Approvazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Genotossicità e cancerogenicità

COVID-19 Vaccine Janssen non è stato valutato per il suo potenziale genotossico o cancerogeno. Non si prevede che i componenti del vaccino abbiano potenziale genotossico o cancerogeno.

Tossicità della riproduzione e fertilità

La tossicità della riproduzione e la fertilità femminile sono state valutate in uno studio combinato sullo sviluppo embrio-fetale e pre- e postnatale nel coniglio. In questo studio una prima vaccinazione di COVID-19 Vaccine Janssen è stata somministrata per via intramuscolare a femmine di coniglio 7 giorni prima dell'accoppiamento, a una dose equivalente a 2 volte la dose raccomandata nell'uomo, seguita da due vaccinazioni con la stessa dose durante il periodo gestazionale (ossia nei giorni 6 e 20 della gestazione). Non vi è stato alcun effetto avverso sulla fertilità femminile, sulla gravidanza o sullo sviluppo embrio-fetale o della prole. Le madri, i feti e la prole presentavano titoli anticorpali specifici per la proteina S di SARS-CoV-2, a indicare che gli anticorpi materni erano stati trasferiti ai feti durante la gestazione. Non ci sono dati disponibili per COVID-19 Vaccine Janssen relativamente all'escrezione del vaccino nel latte materno.

Inoltre, uno studio convenzionale di tossicità (a dosi ripetute) con COVID-19 Vaccine Janssen sui conigli non ha rivelato sugli organi sessuali maschili effetti che potrebbero alterare la fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

2-idrossipropil- β -ciclodestrina (HBCD)

Acido citrico monoidrato

Etanolo

Acido cloridrico

Polisorbato 80

Sodio cloruro

Sodio idrossido
Citrato trisodico diidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

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

Una volta rimosso dal congelatore, il flaconcino del vaccino non aperto può anche essere conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, protetto dalla luce, per un singolo periodo di massimo 3 mesi, senza superare la data di scadenza (Scad./EXP) stampata sulla confezione.

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

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

Flaconcino aperto (dopo la prima perforazione)

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

- temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C: una scatola da 10 flaconcini richiederà circa 12 ore per lo scongelamento, mentre il singolo flaconcino richiederà circa 2 ore
- temperatura ambiente (non superiore a 25 °C): una scatola da 10 flaconcini richiederà circa 2 ore per lo scongelamento, mentre il singolo flaconcino richiederà circa 1 ora.

Il vaccino può anche essere conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un singolo periodo fino a 3 mesi, senza superare la data di scadenza originale (Scad./EXP). Al momento di spostare il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, la data di scadenza aggiornata deve essere scritta sulla scatola esterna e il vaccino dovrà essere utilizzato o smaltito entro tale data. La data di scadenza originale deve essere resa illeggibile. Il vaccino può anche essere trasportato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a condizione che siano garantite adeguate condizioni di conservazione (temperatura, periodo di tempo).

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

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

Il flaconcino non aperto di COVID-19 Vaccine Janssen è stabile per un totale di 12 ore a una temperatura compresa tra 9 °C e 25 °C. Non si tratta di una condizione di conservazione o spedizione raccomandata, ma può orientare le decisioni relative all'uso in caso di escursioni termiche temporanee durante i 3 mesi di conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Confezione da 10 flaconcini multidose.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

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

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

a. Conservazione alla ricezione del vaccino

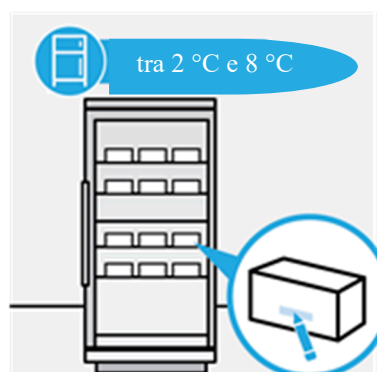
SE SI RICEVE IL VACCINO CONGELATO A UNA TEMPERATURA COMPRESA TRA -25 °C e -15°C, è possibile:



Conservare in congelatore

- Il vaccino può essere conservato e trasportato in congelatore a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C.
- La data di scadenza per la conservazione è stampata sul flaconcino e sulla scatola esterna dopo "Scad./EXP" (vedere paragrafo 6.4).

O

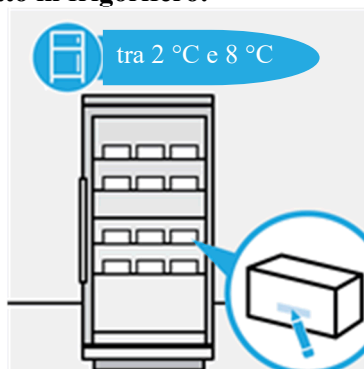


Conservare in frigorifero

- Il vaccino può anche essere conservato e trasportato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un singolo periodo di **massimo 3 mesi**, senza superare la data di scadenza originale (Scad./EXP).
- Quando si sposta il prodotto **in frigorifero** a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, la data di scadenza aggiornata deve essere riportata sulla scatola esterna e il vaccino deve essere utilizzato o smaltito entro la data di scadenza aggiornata. **La**

data di scadenza originale deve essere resa illeggibile (vedere paragrafo 6.4).

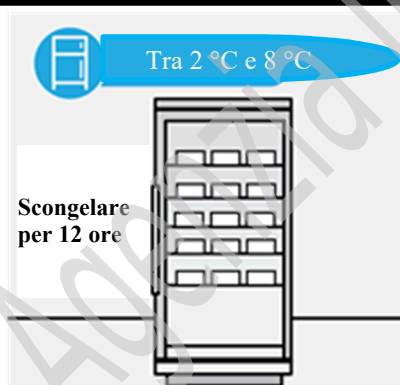
SE SI RICEVE IL VACCINO SCONGELATO A UNA TEMPERATURA COMPRESA TRA 2 °C e 8 °C, deve essere conservato in frigorifero:



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

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

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



Scongelare in frigorifero

- Se conservati in congelatore a una temperatura compresa fra -25 °C e -15 °C, una scatola da 10 flaconcini richiederà circa 12 ore per lo scongelamento, mentre i singoli flaconcini richiederanno circa 2 ore per lo scongelamento **a una temperatura compresa fra 2 °C e 8 °C.**
- Se il vaccino non viene usato immediatamente, vedere le istruzioni

O



Scongelare a temperatura ambiente

- Se conservati in congelatore a una temperatura compresa fra -25 °C e -15 °C, una scatola da 10 flaconcini o i singoli flaconcini devono essere scongelati a una temperatura ambiente massima di **25 °C.**
- La scatola da 10 flaconcini richiederà circa **2 ore** per lo scongelamento.
- I singoli flaconcini richiederanno circa **1 ora** per lo scongelamento.

riportate nel paragrafo “Conservazione in frigorifero”.

- Il flaconcino deve essere conservato nella scatola originale per proteggerlo dalla luce e registrare la data di scadenza per le diverse condizioni di conservazione, laddove pertinente.

! Una volta scongelato non ricongelare.

- Il vaccino è stabile per un totale di **12 ore a una temperatura compresa fra 9 °C e 25 °C**. Non si tratta di una condizione di conservazione o spedizione raccomandata, ma può orientare le decisioni relative all'uso in caso di escursioni termiche temporanee.

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

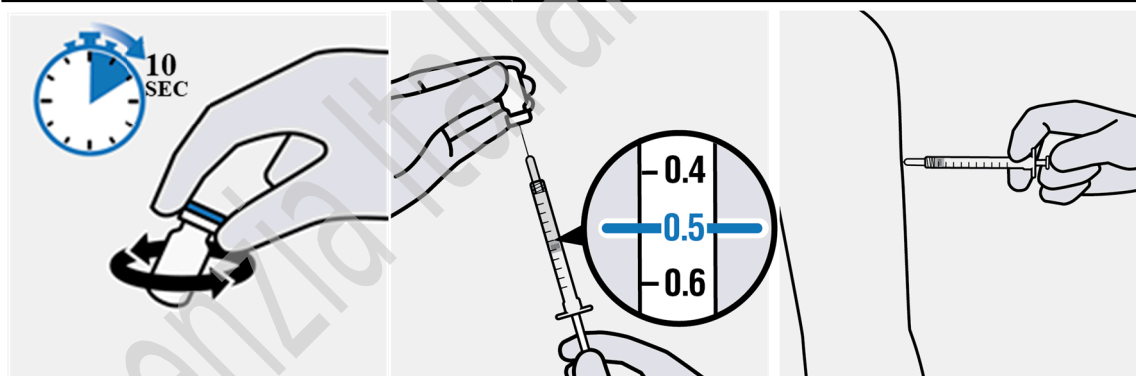
! Una volta scongelato **non ricongelare**.

c. Ispezione del flaconcino e del vaccino

- COVID-19 Vaccine Janssen è una sospensione da incolore a leggermente gialla, da limpida a molto opalescente (pH 6-6,4).
- Il vaccino deve essere ispezionato visivamente per verificare la presenza di particolato e alterazioni del colore prima della somministrazione.
- Prima della somministrazione, il flaconcino deve essere ispezionato visivamente per escludere la presenza di incrinature o anomalie, come segni di manomissione.

Non somministrare il vaccino in caso di presenza di una di queste anomalie.

d. Preparazione e somministrazione del vaccino



Rotare il flaconcino delicatamente

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

Prelevare 0,5 mL

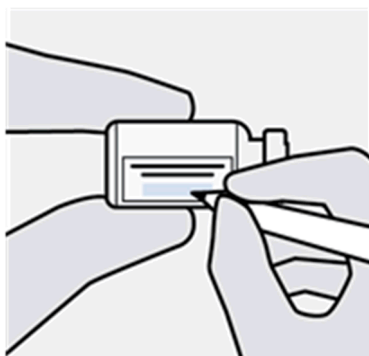
- Prelevare una dose singola da **0,5 mL** dal flaconcino multidose, utilizzando un ago sterile e una siringa sterile (vedere paragrafo 4.2).

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

Iniettare 0,5 mL


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

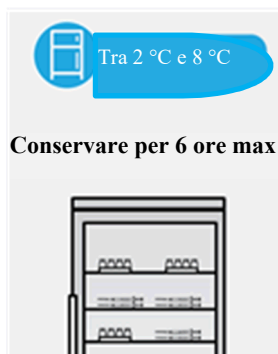
e. Conservazione dopo la prima perforazione



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

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

 Usare preferibilmente subito dopo la prima perforazione.



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



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

f. Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/20/1525/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

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

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Janssen Vaccines & Prevention B.V.
Archimedesweg 4-6,
2333 CN Leiden,
Paesi Bassi

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

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

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgio

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

Alla luce della dichiarata emergenza sanitaria pubblica di rilevanza internazionale e al fine di garantire una fornitura precoce, questo medicinale è soggetto a una esenzione di durata limitata che consente di fare affidamento sui test di controllo dei lotti condotti presso il(i) centro(i) registrato(i) situato(i) in un paese terzo. La validità di questa esenzione termina il 30 giugno 2021. L'attuazione delle disposizioni dell'UE in materia di controllo dei lotti, comprese le necessarie variazioni alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, deve essere perfezionata entro e non oltre il 30 giugno 2021, in linea con il piano concordato per tale trasferimento di test.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

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

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

| Descrizione | Tempistica |
|---|---|
| Al fine di confermare la coerenza del processo di produzione del prodotto finito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire dati aggiuntivi di comparabilità e di validazione. | 15 agosto 2021 Report intermedio: 31 marzo 2021 |
| Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza del vaccino anti-COVID-19 Ad26.COVS.S, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il report finale dello studio clinico per lo studio in cieco VAC31518COV3001 randomizzato, controllato con placebo. | 31 dicembre 2023 |