

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Comirnaty 30 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Frasco para injetáveis multidose com uma tampa roxa que tem de ser diluído antes da utilização.

Um frasco para injetáveis (0,45 ml) contém 6 doses de 0,3 ml após a diluição, ver secções 4.2 e 6.6.

Uma dose (0,3 ml) contém 30 microgramas de tozinamerano, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado, incorporados em nanopartículas lipídicas).

Tozinamerano é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para dispersão injetável (concentrado estéril).

A vacina é uma dispersão congelada de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Comirnaty 30 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável é indicado para a imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Comirnaty é administrado por via intramuscular após a diluição como uma dose única de 0,3 ml para indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos, independentemente do estado de vacinação anterior contra a COVID-19 (ver secções 4.4 e 5.1).

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Gravemente imunocomprometidos com idade igual ou superior a 12 anos

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos, de acordo com as recomendações nacionais (ver secção 4.4).

População pediátrica

Existem formulações pediátricas disponíveis para lactentes com idade igual ou superior a 6 meses e crianças com menos de 12 anos de idade. Para mais informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de outras formulações.

A segurança e eficácia da vacina em lactentes com menos de 6 meses de idade não foram ainda estabelecidas.

Idosos

Não são necessários ajustes da dose em idosos com ≥ 65 anos de idade.

Modo de administração

Comirnaty 30 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável deve ser administrado por via intramuscular após a diluição (ver secção 6.6).

Após a diluição, os frascos para injetáveis de Comirnaty contêm 6 doses de 0,3 ml de vacina. Para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis, devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis. Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Não junte o excesso de vacina de vários frascos para injetáveis.

O local preferencial é o músculo deltoide no braço.

Não injete a vacina por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

A vacina não deve ser misturada na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.

Para precauções antes da administração da vacina, ver a secção 4.4.

Para instruções de descongelamento, manuseamento e eliminação da vacina, ver a secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados acontecimentos de anafilaxia. Deve estar imediatamente disponível tratamento médico e supervisão na eventualidade de uma reação anafilática após a administração da vacina.

Recomenda-se uma observação atenta durante, pelo menos, 15 minutos após a vacinação. Não deve administrar-se uma dose subsequente da vacina a indivíduos que apresentaram anafilaxia aquando da dose anterior de Comirnaty.

Miocardite e pericardite

Existe um risco acrescido de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty. Estas doenças podem desenvolver-se em apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino (ver secção 4.8). Os dados disponíveis indicam que a maior parte dos casos recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais.

Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de miocardite e pericardite. Os indivíduos vacinados (incluindo pais ou cuidadores) devem ser instruídos a procurar assistência médica imediata caso desenvolvam sintomas indicativos de miocardite ou pericardite, tais como dor no peito (aguda e persistente), falta de ar ou palpitações após a vacinação.

Os profissionais de saúde devem consultar orientações disponíveis e/ou especialistas nesta área para diagnosticar e tratar esta doença.

Reações relacionadas com ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reação vasovagal (síncope), hiperventilação, ou reações relacionadas com stress (p. ex., tonturas, palpitações, aumento da frequência cardíaca, alterações na tensão arterial, parestesia, hipostesia e sudação), associadas ao processo de vacinação em si. As reações relacionadas com stress são temporárias e resolvem-se por si. Os indivíduos devem ser aconselhados a comunicarem quaisquer sintomas à pessoa que administra a vacina para sua avaliação. É importante que sejam tomadas precauções para evitar lesões causadas por desmaio.

Comorbilidades

A vacinação deve ser adiada em indivíduos que apresentem doença febril aguda grave ou infeção aguda. A presença de uma infeção ligeira e/ou febre baixa não deve causar o adiamento da vacinação.

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

Tal como em outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos que estejam a receber tratamento anticoagulante ou que apresentem trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação (tal como hemofilia) dado que pode ocorrer hemorragia ou hematoma após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia e a segurança da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles a receber tratamento imunossupressor. A eficácia de Comirnaty pode ser inferior em indivíduos imunocomprometidos.

Duração da proteção

Desconhece-se a duração da proteção proporcionada pela vacina, estando esta ainda a ser determinada por ensaios clínicos em curso.

Limitações da efetividade da vacina

Tal como em qualquer vacina, é possível que a vacinação com Comirnaty não proteja todos os indivíduos que recebam a vacina. É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos até 7 dias após a sua vacinação.

Excipientes

Esta vacina contém menos de 1 mmol de potássio (39 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isenta de potássio”.

Esta vacina contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isenta de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A administração concomitante de Comirnaty com outras vacinas não foi estudada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma grande quantidade de dados observacionais provenientes de mulheres grávidas vacinadas com Comirnaty durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou um aumento de resultados adversos na gravidez. Embora os dados sobre os resultados de gravidez após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam atualmente limitados, não se observou qualquer aumento do risco de aborto espontâneo. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Comirnaty pode ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Não se preveem efeitos sobre o recém-nascido/bebé amamentado, uma vez que a exposição sistémica da mulher que amamenta à Comirnaty é negligenciável. Os dados observacionais provenientes de mulheres que amamentaram após a vacinação não demonstraram risco de efeitos adversos nos recém-nascidos/bebés amamentados. Comirnaty pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos com animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

Os efeitos de Comirnaty sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

No Estudo 2, um total de 22 026 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam, pelo menos, 1 dose de Comirnaty e um total de 22 021 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam placebo (incluindo 138 e 145 adolescentes com 16 e 17 anos de idade nos grupos da vacina e de placebo, respetivamente). Um total de 20 519 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam 2 doses de Comirnaty.

No momento da análise do Estudo 2, com data de fecho de dados de 13 de março de 2021 para o período de seguimento controlado com placebo, em ocultação, até às datas de desocultação dos

participantes, um total de 25 651 (58,2%) participantes (13 031 participantes que receberam Comirnaty e 12 620 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 16 anos, foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose. Esta análise incluiu um total de 15 111 participantes (7704 participantes que receberam Comirnaty e 7407 participantes que receberam placebo) com idade entre os 16 e os 55 anos, e um total de 10 540 participantes (5327 participantes que receberam Comirnaty e 5213 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 56 anos.

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam 2 doses, foram dor no local de injeção ($>80\%$), fadiga ($>60\%$), cefaleias ($>50\%$), mialgia ($>40\%$), arrepios ($>30\%$), artralgia ($>20\%$), pirexia e tumefação no local de injeção ($>10\%$). Geralmente, foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação. Uma frequência ligeiramente inferior de reatogenicidade foi associada à idade mais avançada.

O perfil de segurança em 545 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam Comirnaty e que eram seropositivos para o vírus SARS-CoV-2 no início do estudo foi semelhante ao observado na população em geral.

Adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise do seguimento da segurança de longa duração do Estudo 2, 2260 adolescentes (1131 que receberam Comirnaty e 1129 que receberam placebo) tinham entre 12 e 15 anos de idade. Destes, 1559 adolescentes (786 que receberam Comirnaty e 773 que receberam placebo) foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose de Comirnaty.

O perfil global de segurança de Comirnaty em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes nos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que receberam 2 doses, foram: dor no local da injeção ($> 90\%$), fadiga e cefaleia ($> 70\%$), mialgia e arrepios ($> 40\%$), artralgia e pirexia ($> 20\%$).

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após a dose de reforço

Um subconjunto de participantes do Estudo 2 de Fase 2/3, com 306 adultos, com idade entre os 18 e 55 anos, que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty, aproximadamente, 6 meses (intervalo de 4,8 a 8,0 meses) depois de receberem a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 8,3 meses (intervalo de 1,1 a 8,5 meses) e 301 participantes foram seguidos durante ≥ 6 meses após a dose de reforço até à data de *cutoff* dos dados (22 de novembro de 2021).

O perfil global de segurança da dose de reforço foi semelhante ao que foi observado após 2 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade entre os 18 e 55 anos foram dor no local de injeção ($> 80\%$), fadiga ($> 60\%$), cefaleia ($> 40\%$), mialgia ($> 30\%$), arrepios e artralgia ($> 20\%$).

No Estudo 4, um estudo controlado por placebo sobre a dose de reforço, participantes com idade igual ou superior a 16 anos do Estudo 2 receberam uma dose de reforço de Comirnaty (5081 participantes), ou placebo (5044 participantes), pelo menos, 6 meses após a segunda dose de Comirnaty. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 2,8 meses (intervalo de 0,3 a 7,5 meses) após a dose de reforço no período de seguimento em ocultação controlado por placebo até à data de fecho de dados (8 de fevereiro de 2022). Destes, 1281 participantes (895 com Comirnaty e 386 com placebo) foram seguidos durante ≥ 4 meses após a dose de reforço de Comirnaty. Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Um subconjunto de participantes do estudo 2 de Fase 2/3 composto por 825 adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty cerca de 11,2 meses (intervalo de 6,3 a 20,1 meses) após terem recebido a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 9,5 meses (intervalo de 1,5 a 10,7 meses) com base em dados até

à data de *cutoff* (3 de novembro de 2022). Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após doses de reforço subsequentes

A segurança de uma dose de reforço de Comirnaty em participantes com idade igual ou superior a 12 anos foi extrapolada a partir de dados da segurança de estudos de uma dose de reforço de Comirnaty em participantes com idade igual ou superior a 18 anos.

Um subconjunto de 325 adultos com idade dos 18 aos ≤ 55 anos que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty 90 a 180 dias após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty tinham uma mediana do tempo de seguimento de 1,4 meses à data de *cutoff* dos dados de 11 de março de 2022. As reações adversas mais frequentes nestes participantes foram dor no local de injeção ($> 70\%$), fadiga ($> 60\%$), cefaleias ($> 40\%$), mialgia e arrepios ($> 20\%$) e artralgia ($> 10\%$).

Num subconjunto do estudo 4 (Fase 3), 305 adultos com > 55 anos de idade que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty 5 a 12 meses após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty tinham uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,7 meses à data de *cutoff* dos dados de 16 de maio de 2022. O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty foi semelhante ao observado após o reforço (terceira dose) de Comirnaty. As reações adversas mais frequentes em participantes com > 55 anos de idade foram dor no local de injeção ($> 60\%$), fadiga ($> 40\%$), cefaleias ($> 20\%$), mialgia e arrepios ($> 10\%$).

Dose de reforço após o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada

Não foram identificadas quaisquer questões novas de segurança em 5 estudos independentes sobre a utilização de uma dose de reforço de Comirnaty em indivíduos que tinham completado o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada (dose de reforço heteróloga) (ver secção 5.1).

Lista tabelada de reações adversas em estudos clínicos e experiência pós-comercialização em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão indicadas em baixo de acordo com as seguintes categorias de frequência: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10\ 000$), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty e experiência pós-comercialização em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Linfadenopatia ^a
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Reações de hipersensibilidade (p. ex., erupção cutânea, prurido, urticária ^b , angioedema ^b)
	Desconhecido	Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Tonturas ^d ; letargia
	Raros	Paralisia facial periférica aguda ^c
	Desconhecido	Parestesia ^d ; hipostesia ^d
Cardiopatias	Muito raros	Miocardite ^d ; pericardite ^d

Afeções gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia ^d
	Frequentes	Náuseas; vômitos ^d
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Hiperidrose; suores noturnos
	Desconhecido	Eritema multiforme ^d
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia; mialgia
	Pouco frequentes	Dor nas extremidades ^e
Doenças do sistema reprodutor e da mama	Desconhecido	Fluxo menstrual abundante ^h
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor no local de injeção; fadiga; arrepios; pirexia ^f ; tumefação no local de injeção
	Frequentes	Rubor no local de injeção
	Pouco frequentes	Astenia; mal-estar geral; prurido no local de injeção
	Desconhecido	Edema extenso do membro vacinado ^d ; edema facial ^g

- Em participantes com idade igual ou superior a 5 anos, foi observada uma frequência superior de linfadenopatia após uma dose de reforço ($\leq 2,8\%$) do que após doses primárias ($\leq 0,9\%$) da vacina.
- A categoria de frequência para urticária e angioedema foi rara.
- Durante o período de seguimento de segurança do ensaio clínico e até 14 de novembro de 2020, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda no grupo de placebo.
- Reação adversa determinada após a autorização.
- Refere-se ao braço vacinado.
- Observou-se uma maior frequência de pirexia após a segunda dose em comparação com a primeira dose.
- Na fase de pós-comercialização foi notificado edema facial em pessoas vacinadas com história de preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis.
- A maioria dos casos parece de natureza não grave e temporária.

Descrição de reações adversas selecionadas

Miocardite e pericardite

O risco acrescido de miocardite após a vacinação com Comirnaty é mais elevado em jovens do sexo masculino (ver secção 4.4).

Dois grandes estudos farmacoepidemiológicos europeus avaliaram o risco acrescido em jovens do sexo masculino após a segunda dose de Comirnaty. Um estudo demonstrou que, num período de 7 dias após a segunda dose, ocorreram cerca de mais 0,265 (IC de 95%: 0,255 - 0,275) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 12 e os 29 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas. Noutro estudo, num período de 28 dias após a segunda dose, registaram-se mais 0,56 (IC de 95%: 0,37 - 0,74) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 16 e os 24 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas.

Dados limitados indicam que o risco de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty em crianças com idade entre os 5 e 11 anos parece ser inferior do que entre os 12 e os 17 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e que incluam o número de lote se disponível.

4.9 Sobredosagem

Estão disponíveis dados sobre a sobredosagem de 52 participantes incluídos no ensaio clínico que, devido a um erro na diluição, receberam 58 microgramas de Comirnaty. Os indivíduos vacinados não apresentaram qualquer aumento na reatogenicidade ou reações adversas.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização dos sinais vitais e o possível tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas virais, código ATC: J07BN01

Mecanismo de ação

O RNA mensageiro com nucleósido modificado em Comirnaty está formulado em nanopartículas lipídicas, permitindo que o RNA não replicante entre nas células hospedeiras, com consequente expressão transitória direta do antígeno S do vírus SARS-CoV-2. O mRNA codifica a proteína S (*Spike*) integral ligada à membrana, com duas mutações pontuais na hélice central. A mutação destes dois aminoácidos para a prolina bloqueia a proteína S (*Spike*) numa conformação pré-fusão antígenicamente preferida. A vacina induz respostas de imunidade mediada por células e anticorpos neutralizantes contra o antígeno S (*Spike*), o que pode contribuir para a proteção contra a COVID-19.

Eficácia

O Estudo 2 é um estudo de Fase 1/2/3 multicêntrico, multinacional, aleatorizado, controlado por placebo, com ocultação do observador, para seleção de vacina-candidata, e determinação da dose e eficácia com participantes de idade igual ou superior a 12 anos. A aleatorização foi estratificada por idade: 12 a 15 anos de idade, 16 a 55 anos de idade, ou idade igual ou superior a 56 anos, com um mínimo de 40% dos participantes no estrato ≥ 56 anos. O estudo excluiu participantes imunocomprometidos e que tinham diagnóstico clínico ou microbiológico prévio de COVID-19. Foram incluídos participantes com doença pré-existente estável, definida como doença que não necessitou de alteração significativa no tratamento ou hospitalização por agravamento da doença durante as 6 semanas anteriores à inclusão, bem como participantes com infeção estável conhecida com o vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite C (VHC) ou vírus da hepatite B (VHB).

Eficácia em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

Na Fase 2/3 do Estudo 2, com base nos dados acumulados até 14 de novembro de 2020, foram aleatorizados aproximadamente 44 000 participantes num rácio 1:1 para receber 2 doses da Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. As análises de eficácia incluíram participantes que tinham recebido a segunda dose no prazo de 19 a 42 dias após a primeira administração. A maioria (93,1%) dos indivíduos vacinados receberam a segunda dose 19 a 23 dias após a primeira dose. Está previsto o seguimento dos participantes até 24 meses após a Dose 2, para avaliações de segurança e eficácia contra a COVID-19. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 14 dias antes e depois da administração de uma vacina contra a gripe, para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 60 dias antes ou depois de receberem derivados sanguíneos/plasmáticos ou imunoglobulinas até ao final do estudo para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo.

A população para a análise do parâmetro primário de eficácia incluiu 36 621 participantes com idade igual ou superior a 12 anos (18 242 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 18 379 no grupo de placebo), sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda

dose. Além disso, 134 participantes tinham entre 16 e 17 anos de idade (66 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 68 no grupo de placebo) e 1616 participantes tinham 75 anos de idade ou mais (804 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 812 no grupo de placebo).

Aquando da análise primária de eficácia, os participantes tinham sido seguidos para COVID-19 sintomática durante um total de 2214 pessoa-anos no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e durante um total de 2222 pessoa-anos no grupo de placebo.

Não houve diferenças clínicas significativas na eficácia global da vacina em participantes com risco de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbilidades que aumentem o risco de COVID-19 grave (p. ex., asma, índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², doença pulmonar crônica, diabetes *mellitus*, hipertensão).

As informações sobre a eficácia da vacina estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção no período de 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias)

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *			
Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 18 198 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)^e
Todos os participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 a 64 anos de idade	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 anos de idade ou mais	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 a 74 anos de idade	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 anos de idade ou mais	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 [*Definição de caso: (pelo menos 1 de) febre, início ou agravamento de tosse, início ou agravamento de falta de ar, arrepios, início ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato, dor de garganta, diarreia ou vômitos.]

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 7 dias após receberem a última dose) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- a. N = Número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- e. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância. IC não ajustado para multiplicidade.

A eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 para a prevenção da primeira ocorrência de COVID-19 a partir do período de 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 94,6%

(intervalo de confiança de 95% de 89,6% a 97,6%) em participantes com idade igual ou superior a 16 anos, com ou sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2.

Além disso, análises de subgrupos do parâmetro de eficácia primária mostraram estimativas de pontos de eficácia semelhantes entre sexos, grupos étnicos, e participantes com comorbidades associadas a um risco elevado de COVID-19 grave.

Foram efetuadas análises da eficácia atualizadas com casos adicionais de COVID-19 confirmados acumulados durante o seguimento controlado com placebo, em ocultação, representando um período de até 6 meses após a Dose 2 na população de eficácia.

A informação atualizada de eficácia da vacina está apresentada na Tabela 3.

Tabela 3. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2* antes dos 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias) durante o período de seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 20 998 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC^e)
Todos os participantes ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 a 64 anos de idade	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 anos de idade ou mais	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 a 74 anos de idade	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 anos de idade ou mais	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

- * Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.
- N = Número de participantes no grupo especificado.
 - n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
 - Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
 - n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
 - O intervalo de confiança (IC) de 95%, bilateral, para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
 - Incluiu casos confirmados em participantes com 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19; 16 no grupo do placebo.

Na análise da eficácia atualizada, a eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da primeira ocorrência de COVID-19, 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 91,1% (IC 95% de 88,8% a 93,0%) durante o período em que as variantes Wuhan/tipo selvagem e Alfa eram

as estirpes predominantes em circulação, em participantes na população de eficácia avaliável, com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Para além disso, as análises da eficácia atualizadas por subgrupo revelaram estimativas de eficácia pontuais semelhantes entre géneros, grupos étnicos, geografia e participantes com comorbilidades médicas e obesidade associadas a um elevado risco de COVID-19 grave.

Eficácia contra a COVID-19 grave

As análises da eficácia atualizadas referentes aos parâmetros de avaliação secundários de eficácia dão suporte a um benefício da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da COVID-19 grave.

Desde 13 de março de 2021, a eficácia da vacina contra a COVID-19 grave é apresentada apenas para participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 (Tabela 4), uma vez que as contagens de casos de COVID-19 em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foram as mesmas que nos participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2, tanto no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 como no do placebo.

Tabela 4. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 grave em participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2* com base na Food and Drug Administration (FDA)* após a Dose 1 ou a partir de 7 dias após a Dose 2 no seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 casos n1 ^a Tempo de vigilância (n2 ^b)	Placebo casos n1 ^a Tempo de vigilância (n2 ^b)	Eficácia da vacina % (95% IC ^c)
Após a Dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dias após a Dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Doença grave por COVID-19, conforme definição da FDA, é COVID-19 confirmada e presença de pelo menos 1 dos seguintes:

- Sinais clínicos em repouso indicativos de doença sistémica grave (frequência respiratória ≥ 30 ciclos por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 batimentos por minuto, saturação de oxigénio $\leq 93\%$ com ar ambiente e ao nível do mar, ou com uma razão de pressão parcial de oxigénio no sangue arterial para fração inspirada de oxigénio < 300 mmHg);
- Falência respiratória [definida como a necessidade de oxigénio de elevado fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)];
- Evidência de choque (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, pressão arterial diastólica < 60 mmHg ou necessidade de vasopressores);
- Disfunção renal, hepática ou neurológica aguda, significativa;
- Admissão numa unidade de cuidados intensivos;
- Morte.

a. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.

b. n2 = Número de participantes em risco de corresponderem ao parâmetro de avaliação.

c. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

d. Eficácia avaliada com base em toda a população (com intenção de tratar modificada) de eficácia disponível da Dose 1, a qual incluiu todos os participantes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose da intervenção em estudo.

e. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 vai desde a Dose 1 até ao final do período de vigilância.

- f. Eficácia avaliada com base na população de eficácia avaliável (7 Dias), a qual incluiu todos os participantes elegíveis aleatorizados que receberam todas as doses da intervenção em estudo, conforme aleatorizados na janela predefinida, não apresentam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.
- g. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

Eficácia e imunogenicidade em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise inicial do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (representando uma mediana da duração do seguimento de > 2 meses após a Dose 2) sem evidência de infecção prévia, não houve casos em 1005 participantes que receberam a vacina e 16 casos em 978 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 75,3; 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 18 casos em 1110 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 78,1; 100,0).

Foram realizadas análises da eficácia atualizadas com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos sem evidência de infecção prévia, não houve casos em 1057 participantes que receberam a vacina e 28 casos em 1030 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 86,8; 100,0) durante o período em que a variante Alfa era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 30 casos em 1109 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 87,5; 100,0).

No Estudo 2, realizou-se, um mês após a segunda dose, uma análise dos títulos neutralizantes do SARS-CoV-2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes sem evidência serológica ou virológica de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até um mês após a segunda dose, comparando a resposta dos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (n = 190) com a resposta dos participantes com idade entre os 16 e 25 anos (n = 170).

O rácio dos títulos expressos em média geométrica (GMT) entre a faixa etária dos 12 aos 15 anos e a faixa etária dos 16 aos 25 anos foi de 1,76, com um IC bilateral 95% de 1,47 a 2,10. Deste modo, o critério de não inferioridade de 1,5 vezes foi satisfeito, uma vez que o limite inferior do IC bilateral de 95% para o rácio da média geométrica (GMR) foi de > 0,67.

Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 18 anos – após a dose de reforço

A efetividade de uma dose de reforço de Comirnaty baseou-se numa avaliação de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra o SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) no Estudo 2. Neste estudo, a dose de reforço foi administrada 5 a 8 meses (mediana de 7 meses) após a segunda dose. No Estudo 2, a comparação das análises dos NT50 1 mês após a dose de reforço em relação a 1 mês após a série primária, em indivíduos entre os 18 e 55 anos de idade que não apresentavam qualquer evidência serológica ou virológica de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 até 1 mês após a vacinação de reforço, demonstraram não inferioridade tanto para o rácio da média geométrica (GMR) como para a diferença nas taxas de resposta serológica. A resposta serológica de um participante foi definida como a obtenção de uma subida ≥ 4 vezes nos NT50 em relação ao início do estudo (antes da série primária). Estas análises estão resumidas na Tabela 5.

Tabela 5. Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – comparação do GMT e da taxa de resposta serológica entre 1 mês após a dose de reforço e 1 mês após a série primária – participantes entre os 18 e 55 anos de idade sem evidência de infecção até 1 mês após a dose de reforço* – população de imunogenicidade avaliável para a dose de reforço[±]

	N	1 mês após a dose de reforço (IC 95%)	1 mês após a série primária (IC 95%)	1 mês após a dose de reforço - 1 mês após a série primária (IC 97,5%)	Satisfez o objetivo de não inferioridade (S/N)
Média geométrica de 50% de títulos neutralizantes (GMT^b)	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	S ^d
Taxa de resposta serológica (%) para 50% de títulos neutralizantes[†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5% ^g (1,0%; 7,9% ^h)	S ⁱ

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave -; S/N = sim/não.

[†] Foram determinados NT50 do SARS-CoV-2 utilizando o Ensaio de Microneutralização do Vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus repórter fluorescente derivado da estirpe USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra de NT50 é definida como a diluição de soro recíproca com a qual 50% do vírus é neutralizado.

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 1 mês depois de terem recebido uma dose de reforço de Comirnaty) de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 (i.e., anticorpos com N-ligante [soro] negativos e SARS-CoV-2 não detetado por NAAT [exsudado nasal]) e que apresentaram um teste NAAT negativo (exsudado nasal) em qualquer visita não programada até 1 mês após a dose de reforço.

[±] Todos os participantes elegíveis que tinham recebido 2 doses de Comirnaty, conforme inicialmente aleatorizados, tendo a Dose 2 sido recebida na janela predefinida (no período de 19 a 42 dias após a Dose 1), receberam uma dose de reforço de Comirnaty, tinham pelo menos 1 resultado válido e determinado de imunogenicidade após a dose de reforço, com base numa colheita de sangue, num período de tempo apropriado (no período de 28 a 42 dias após a dose de reforço), e não apresentavam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.

- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados em ambos os pontos temporais de colheita de amostras, na janela especificada.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição t de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Os GMR e IC de 97,5% bilaterais foram calculados por exponenciação das diferenças médias dos logaritmos do ensaio e dos IC correspondentes (com base na distribuição t de Student).
- É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para o GMR for $> 0,67$ e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,80$.
- n = Número de participantes com resultados válidos e determinados de ensaio para o ensaio especificado, no início do estudo, 1 mês após a Dose 2 e 1 mês após a dose de reforço na janela especificada. Estes valores são os denominadores para o cálculo das percentagens.
- Número de participantes com resposta serológica para o ensaio indicado com a dada dose/ponto temporal de colheita da amostra.
- Diferença em termos de proporções, expressa em percentagem (1 mês após a dose de reforço – 1 mês após a Dose 2).
- IC bilateral de Wald, ajustado, para a diferença em termos de proporções, expressa em percentagem.
- É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para a diferença em termos de percentagem for $> -10\%$.

Eficácia relativa da vacina em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após a dose de reforço

Uma análise de eficácia preliminar do Estudo 4, um estudo controlado por placebo sobre a dose de reforço realizado com, aproximadamente, 10 000 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que foram incluídos a partir do Estudo 2, avaliou os casos confirmados de COVID-19 acumulados no período de, pelo menos, 7 dias após a vacinação de reforço até à data de fecho de dados de 5 de outubro de 2021, o que representa uma mediana de 2,5 meses de seguimento após a dose de reforço. A dose de reforço foi administrada 5 a 13 meses (mediana de 11 meses) após a segunda dose. Foi avaliada a eficácia da vacina com a dose de reforço de Comirnaty após a série primária relativa ao grupo de reforço placebo que apenas recebeu a dose da série primária.

A informação sobre a eficácia relativa da vacina nos participantes com idade igual ou superior a 16 anos sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 é apresentada na Tabela 6. A eficácia relativa da vacina nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 foi de 94,6% (intervalo de confiança de 95% entre 88,5% e 97,9%), semelhante à verificada nos participantes sem evidência de infeção prévia. Os casos primários de COVID-19 observados no período de 7 dias após a vacinação de reforço foram 7 casos primários no grupo de Comirnaty e 124 casos primários no grupo de placebo.

Tabela 6. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a vacinação de reforço – participantes com idade igual ou superior a 16 anos sem evidência de infeção – população com eficácia avaliável

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a dose de reforço em participantes sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *			
	Comirnaty N^a = 4695 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 4671 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia relativa da vacina^e % (95% IC^f)
Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a vacinação de reforço	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos)

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 7 dias após receberem a vacinação de reforço) de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) na Visita 1], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a vacinação de reforço.

a. N = Número de participantes no grupo especificado.

b. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.

c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a vacinação de reforço até ao final do período de vigilância.

d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.

e. Eficácia relativa da vacina do grupo de reforço de Comirnaty em relação ao grupo de placebo (não reforço).

f. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia relativa da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

Imunogenicidade de uma dose de reforço após o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada

A efetividade de uma dose de reforço com Comirnaty (30 µg) em indivíduos que completaram o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada (dose de reforço heteróloga) é inferida a partir de dados de imunogenicidade de um estudo independente dos National Institutes of Health (NIH), o ensaio clínico de Fase 1/2 sem ocultação (NCT04889209), conduzido nos Estados Unidos. Neste estudo, os adultos (intervalo de 19 a 80 anos de idade) que tinham completado o esquema de vacinação primário com um esquema de 2 doses de Moderna 100 µg (N = 51, idade média de 54±17), uma dose única de Janssen (N = 53, idade média de 48±14) ou um esquema de 2 doses de Comirnaty 30 µg (N = 50, idade média de 50±18), pelo menos 12 semanas antes do recrutamento e que não comunicaram quaisquer antecedentes de infecção por SARS-CoV-2, receberam uma dose de reforço de Comirnaty (30 µg). O reforço com Comirnaty induziu um aumento de 36, 12 e 20 vezes o GMR dos títulos neutralizantes após as doses primárias de Janssen, Moderna e Comirnaty, respectivamente.

Também se avaliou o reforço heterólogo com Comirnaty no estudo CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), um ensaio de Fase 2, multicêntrico, aleatorizado, controlado, com a vacinação de reforço com a terceira dose contra a COVID-19, no qual 107 participantes adultos (idade mediana de 71 anos de idade, intervalo interquartil de 54 a 77 anos de idade) foram aleatorizados pelo menos 70 dias após 2 doses da vacina contra a COVID-19 da AstraZeneca. Após a série primária com a vacina contra a COVID-19 da AstraZeneca, a alteração no anticorpo neutralizante NT50 para o pseudovírus (tipo selvagem) aumentou 21,6 vezes com o reforço heterólogo com a Comirnaty (n = 95).

Imunogenicidade em participantes com > 55 anos de idade – após uma dose de reforço (quarta dose) de Comirnaty (30 µg)

Numa análise interina de um subconjunto do estudo 4 (subestudo E), 305 participantes com > 55 anos de idade que completaram um esquema de 3 doses de Comirnaty receberam Comirnaty (30 µg) como dose de reforço (quarta dose) 5 a 12 meses após terem recebido a 3.^a dose. Para os dados do subconjunto de imunogenicidade, consultar a Tabela 7.

Imunogenicidade em participantes dos 18 aos ≤ 55 anos de idade – após uma dose de reforço (quarta dose) de Comirnaty (30 µg)

No subestudo D (um subconjunto do estudo 2 [Fase 3] e do estudo 4 [Fase 3]), 325 participantes dos 18 aos ≤ 55 anos de idade que completaram um esquema de 3 doses de Comirnaty receberam Comirnaty (30 µg) como dose de reforço (quarta dose) 90 a 180 dias após terem recebido a 3.^a dose. Para os dados do subconjunto de imunogenicidade, consultar a Tabela 7.

Tabela 7. Resumo dos dados de imunogenicidade de participantes do subestudo D C4591031 (conjunto totalmente expandido da coorte 2) e do subestudo E (subconjunto da imunogenicidade da coorte expandida) que receberam Comirnaty 30 µg como reforço (quarta dose) – participantes sem evidência de infecção até 1 mês após a dose de reforço – população de imunogenicidade avaliável

GMT	Dose/ Ponto temporal da colheita ^a	Subestudo D (18 a ≤ 55 anos de idade) Comirnaty 30 µg		Subestudo E (> 55 anos de idade) Comirnaty 30 µg	
		N ^b	GMT (IC de 95% ^d)	N ^b	GMT (IC de 95% ^d)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (título)	1/Pré-vacinação	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 mês	228	1063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 – estirpe	1/Pré-vacinação	226	3999,0 (3529,5; 4531,0)	179	1389,1 (1142,1; 1689,5)

de referência – NT50 (título)	1/1 mês	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)
Taxa de resposta serológica 1 mês após a 4.ª dose		N^c	n^e (%) (IC de 95%^f)	N^c	n^e (%) (IC de 95%^f)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (título)	1/1 mês	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 – estirpe de referência – NT50 (título)	1/1 mês	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

Nota: a mediana do tempo entre a Dose 3 e a Dose 4 de Comirnaty 30 µg é de 4,0 meses para a Coorte 2 do subestudo D e de 6,3 meses para a coorte expandida do subestudo E.

Nota: conjunto totalmente expandido do subestudo D = Coorte 2 excluindo o grupo sentinela; subconjunto de imunogenicidade do subestudo E = uma amostra aleatória de 230 participantes em cada grupo de vacina, selecionados da coorte expandida

Nota: foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (antes da colheita de amostras de sangue 1 mês após a vacinação do estudo) de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 (i.e., anticorpos com N-ligante [soro] negativos nas visitas de vacinação do estudo e 1 mês após a vacinação do estudo, um teste NAAT negativo [exsudado nasal] na visita de vacinação e em qualquer visita não programada anterior à colheita de amostras de sangue 1 mês após a vacinação do estudo) e que não tinham história clínica de COVID-19.

Nota: a resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo (antes da vacinação do estudo). Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado $\geq 4 \times$ LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- Tempos especificados no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no ponto temporal da pré-vacinação e no referido ponto temporal de colheita.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times$ LLOQ.
- n = Número de participantes com resposta serológica para o ensaio indicado no referido ponto temporal de colheita.
- IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Comirnaty em todos os subgrupos da população pediátrica para a prevenção da COVID-19 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento.

Toxicidade geral

Os ratos que receberam Comirnaty por via intramuscular (3 doses humanas totais uma vez por semana, gerando níveis relativamente superiores nos ratos devido às diferenças de peso corporal) demonstraram algum edema e eritema no local de injeção e aumento dos leucócitos (incluindo basófilos e eosinófilos) o que é consistente com uma resposta inflamatória, bem como vacuolização dos hepatócitos na tríade portal sem evidência de lesão hepática. Todos os efeitos foram reversíveis.

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade nem de carcinogenicidade. Não se espera que os componentes da vacina (lípidos e mRNA) tenham potencial genotóxico.

Toxicidade reprodutiva

A toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento foram investigadas em ratos num estudo combinado de fertilidade e de toxicidade para o desenvolvimento em que os ratos-fêmea receberam Comirnaty por via intramuscular antes do acasalamento e durante a gestação (tendo recebido 4 doses humanas completas, que geram níveis relativamente superiores nos ratos devido a diferenças de peso corporal, entre o dia 21 antes do acasalamento e o dia 20 de gestação). As respostas de anticorpos neutralizantes do vírus SARS-CoV-2 estiveram presentes em fêmeas desde antes do acasalamento até ao final do estudo, no dia 21 pós-natal, bem como nos fetos e na ninhada. Não houve efeitos relacionados com a vacinação na fertilidade feminina, na gravidez, ou no desenvolvimento embrionário-fetal ou no desenvolvimento da ninhada. Não existem dados sobre Comirnaty relativamente à transferência transplacentária da vacina ou excreção no leite.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

((4-hidroxibutil)azanodil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)

1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)

Colesterol

Cloreto de potássio

Fosfato monopotássico

Cloreto de sódio

Fosfato dissódico di-hidratado

Sacarose

Água para preparações injetáveis

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto aqueles indicados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

Frasco para injetáveis congelado

2 anos se conservado a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Dentro do prazo de validade de 2 anos, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados e transportados a uma temperatura entre -25 °C e -15 °C durante um período único até 2 semanas e podem ser colocados novamente a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 195 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 3 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frasco para injetáveis descongelado

1 mês a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 2 anos.

Durante este prazo de validade de 1 mês a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, pode ser utilizado um período até 48 horas para o transporte.

Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 2 horas a uma temperatura até 30 °C.

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.

Gestão dos desvios de temperatura após remover o frasco para injetáveis por abrir do congelador

Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis por abrir permanece estável durante um período máximo de:

- 24 horas quando conservado a temperaturas entre -3 °C e 2 °C
- um total de 4 horas quando conservado a temperaturas entre 8 °C e 30 °C; este período inclui as 2 horas até uma temperatura de 30 °C, como indicado acima

Esta informação destina-se a orientar os profissionais de saúde apenas em caso de desvios temporários de temperatura.

Transferência de frascos para injetáveis congelados a temperaturas ultrabaixas (< -60 °C)

- Os tabuleiros de frascos para injetáveis com tampa fechada contendo 195 frascos para injetáveis que sejam retirados do armazenamento de congelação a temperaturas ultrabaixas (< -60 °C) podem permanecer a uma temperatura até 25 °C por um período até 5 minutos.
- Os tabuleiros de frascos para injetáveis com tampa aberta, ou os tabuleiros de frascos para injetáveis contendo menos de 195 frascos para injetáveis, que sejam retirados do armazenamento de congelação a temperaturas ultrabaixas (< -60 °C) podem permanecer a uma temperatura até 25 °C por um período até 3 minutos.
- Depois de os tabuleiros de frascos para injetáveis voltarem a ser colocados no armazenamento de congelação após exposição a uma temperatura até 25 °C, estes têm de permanecer no armazenamento de congelação durante pelo menos 2 horas antes de poderem ser novamente removidos.

Transferência de frascos para injetáveis congelados a uma temperatura entre -25 °C e -15 °C

- Os tabuleiros de frascos para injetáveis com tampa fechada contendo 195 frascos para injetáveis que sejam retirados do armazenamento de congelação (-25 °C a -15 °C) podem permanecer a uma temperatura até 25 °C por um período até 3 minutos.
- Os tabuleiros de frascos para injetáveis com tampa aberta, ou os tabuleiros de frascos para injetáveis contendo menos de 195 frascos para injetáveis, que sejam retirados do armazenamento de congelação (-25 °C a -15 °C) podem permanecer a uma temperatura até 25 °C por um período até 1 minuto.

Depois de retirado do tabuleiro de frascos para injetáveis, o frasco para injetáveis deve ser descongelado para utilização.

Medicamento diluído

A estabilidade química e física, incluindo durante o transporte, foi demonstrada durante 6 horas a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C após diluição em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar num congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Durante a conservação, minimizar a exposição à luz ambiente e evitar a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta.

Condições de conservação do medicamento após descongelamento e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,45 ml de concentrado num frasco para injetáveis multidose transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha (borracha de bromobutilo sintética) e tampa roxa de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio. Cada frasco para injetáveis contém 6 doses, ver secção 6.6.

Embalagens de 195 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique se** o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico roxa** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty 30 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável** (idade igual ou superior a 12 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- O frasco para injetáveis é conservado congelado e tem de ser descongelado antes da diluição. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar; uma embalagem de 195 frascos para injetáveis pode demorar 3 horas a descongelar. Em alternativa, os frascos para injetáveis congelados também podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C para uso imediato.
- O frasco para injetáveis por abrir pode ser **conservado por um período até 1 mês a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso. Durante este prazo de validade de 1 mês a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, pode ser utilizado um período de até 48 horas para o transporte.
- Deixe o frasco para injetáveis descongelado atingir a temperatura ambiente. Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 2 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Diluição

- Inverta suavemente o frasco para injetáveis 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas e opacas de cor branca a esbranquiçada.
- A vacina descongelada tem de ser diluída no frasco para injetáveis de origem com **1,8 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)**, utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 e técnica asséptica.
- Iguale a pressão do frasco para injetáveis antes de retirar a agulha da rolha de borracha do frasco

- para injetáveis, retirando 1,8 ml de ar para dentro da seringa de diluição vazia.
- Inverta suavemente 10 vezes a dispersão diluída. Não agite.
 - A vacina diluída tem de apresentar-se como uma dispersão esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.
 - Os frascos para injetáveis diluídos devem ser marcados com a **data e hora de eliminação** apropriadas.
 - **Após a diluição**, conservar entre 2 °C a 30 °C e utilizar num período de **6 horas**, incluindo qualquer tempo de transporte.
 - Não congelar nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

Preparação de doses de 0.3 ml

- Após a diluição, o frasco para injetáveis contém 2,25 ml, a partir dos quais é possível extrair 6 doses de 0,3 ml.
- Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
- Retire 0,3 ml de Comirnaty.
Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.
- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 6 horas após a diluição.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1528/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de dezembro de 2020
Data da última renovação: 10 de outubro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Comirnaty 30 microgramas/dose dispersão injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Frasco para injetáveis de dose única ou multidose com uma tampa cinzenta. Não diluir antes da utilização.

Um frasco para injetáveis de dose única contém 1 dose de 0,3 ml, ver secções 4.2 e 6.6.

Um frasco para injetáveis multidose (2,25 ml) contém 6 doses de 0,3 ml, ver secções 4.2 e 6.6.

Uma dose (0,3 ml) contém 30 microgramas de tozinamerano, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado, incorporados em nanopartículas lipídicas).

Tozinamerano é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão injetável.

A vacina é uma dispersão congelada de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Comirnaty 30 microgramas/dose dispersão injetável é indicado para a imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Comirnaty é administrado por via intramuscular como uma dose única de 0,3 ml para indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos, independentemente do estado de vacinação anterior contra a COVID-19 (ver secções 4.4 e 5.1).

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra COVID-19, Comirnaty deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Gravemente imunocomprometidos com idade igual ou superior a 12 anos

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos, de acordo com as recomendações nacionais (ver secção 4.4).

População pediátrica

Existem formulações pediátricas disponíveis para lactentes com idade igual ou superior a 6 meses e crianças com menos de 12 anos de idade. Para mais informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de outras formulações.

A segurança e eficácia da vacina em lactentes com menos de 6 meses de idade não foram ainda estabelecidas.

Idosos

Não são necessários ajustes da dose em idosos com ≥ 65 anos de idade.

Modo de administração

Comirnaty 30 microgramas/dose dispersão injetável deve ser administrado por via intramuscular (ver secção 6.6). Não diluir antes da utilização.

O local preferencial é o músculo deltoide no braço.

Não injete a vacina por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

A vacina não deve ser misturada na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.

Para precauções antes da administração da vacina, ver a secção 4.4.

Para instruções de descongelamento, manuseamento e eliminação da vacina, ver a secção 6.6.

Frascos para injetáveis de dose única

Os frascos para injetáveis de dose única de Comirnaty contêm 1 dose de 0,3 ml de vacina.

- Retire uma única dose de 0,3 ml de Comirnaty.
- Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Não junte o excesso de vacina de vários frascos para injetáveis.

Frascos para injetáveis multidose

Os frascos para injetáveis multidose de Comirnaty contêm 6 doses de 0,3 ml de vacina. Para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis, devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis. Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Não junte o excesso de vacina de vários frascos para injetáveis.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados acontecimentos de anafilaxia. Deve estar imediatamente disponível tratamento médico e supervisão na eventualidade de uma reação anafilática após a administração da vacina.

Recomenda-se uma observação atenta durante, pelo menos, 15 minutos após a vacinação. Não deve administrar-se uma dose subsequente da vacina a indivíduos que apresentaram anafilaxia aquando da dose anterior de Comirnaty.

Miocardite e pericardite

Existe um risco acrescido de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty. Estas doenças podem desenvolver-se em apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino (ver secção 4.8). Os dados disponíveis indicam que a maior parte dos casos recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais.

Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de miocardite e pericardite. Os indivíduos vacinados (incluindo pais ou cuidadores) devem ser instruídos a procurar assistência médica imediata caso desenvolvam sintomas indicativos de miocardite ou pericardite, tais como dor no peito (aguda e persistente), falta de ar ou palpitações após a vacinação.

Os profissionais de saúde devem consultar orientações disponíveis e/ou especialistas nesta área para diagnosticar e tratar esta doença.

Reações relacionadas com ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reação vasovagal (síncope), hiperventilação, ou reações relacionadas com stress (p. ex., tonturas, palpitações, aumento da frequência cardíaca, alterações na tensão arterial, parestesia, hipostesia e sudação), associadas ao processo de vacinação em si. As reações relacionadas com stress são temporárias e resolvem-se por si. Os indivíduos devem ser aconselhados a comunicarem quaisquer sintomas à pessoa que administra a vacina para sua avaliação. É importante que sejam tomadas precauções para evitar lesões causadas por desmaio.

Comorbilidades

A vacinação deve ser adiada em indivíduos que apresentem doença febril aguda grave ou infeção aguda. A presença de uma infeção ligeira e/ou febre baixa não deve causar o adiamento da vacinação.

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

Tal como em outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos que estejam a receber tratamento anticoagulante ou que apresentem trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação (tal como hemofilia) dado que pode ocorrer hemorragia ou hematoma após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia e a segurança da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles a receber tratamento imunossupressor. A eficácia de Comirnaty pode ser inferior em indivíduos imunocomprometidos.

Duração da proteção

Desconhece-se a duração da proteção proporcionada pela vacina, estando esta ainda a ser determinada por ensaios clínicos em curso.

Limitações da efetividade da vacina

Tal como em qualquer vacina, é possível que a vacinação com Comirnaty não proteja todos os indivíduos que recebam a vacina. É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos até 7 dias após a sua vacinação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A administração concomitante de Comirnaty com outras vacinas não foi estudada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma grande quantidade de dados observacionais provenientes de mulheres grávidas vacinadas com Comirnaty durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou um aumento de resultados adversos na gravidez. Embora os dados sobre os resultados de gravidez após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam atualmente limitados, não se observou qualquer aumento do risco de aborto espontâneo. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Comirnaty pode ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Não se preveem efeitos sobre o recém-nascido/bebé amamentado, uma vez que a exposição sistémica da mulher que amamenta à Comirnaty é negligenciável. Os dados observacionais provenientes de mulheres que amamentaram após a vacinação não demonstraram risco de efeitos adversos nos recém-nascidos/bebés amamentados. Comirnaty pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos com animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

Os efeitos de Comirnaty sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

No Estudo 2, um total de 22 026 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam, pelo menos, 1 dose de Comirnaty e um total de 22 021 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam placebo (incluindo 138 e 145 adolescentes com 16 e 17 anos de idade nos grupos da vacina e de placebo, respetivamente). Um total de 20 519 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam 2 doses de Comirnaty.

No momento da análise do Estudo 2, com data de fecho de dados de 13 de março de 2021 para o período de seguimento controlado com placebo, em ocultação, até às datas de desocultação dos participantes, um total de 25 651 (58,2%) participantes (13 031 participantes que receberam Comirnaty e 12 620 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 16 anos, foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose. Esta análise incluiu um total de 15 111 participantes (7704 participantes que receberam Comirnaty e 7407 participantes que receberam placebo) com idade entre os 16 e os 55 anos, e um total de 10 540 participantes (5327 participantes que receberam Comirnaty e 5213 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 56 anos.

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam 2 doses, foram dor no local de injeção ($>80\%$), fadiga ($>60\%$), cefaleias ($>50\%$), mialgia ($>40\%$), arrepios ($>30\%$), artralgia ($>20\%$), pirexia e tumefação no local de injeção ($>10\%$). Geralmente, foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação. Uma frequência ligeiramente inferior de reatogenicidade foi associada à idade mais avançada.

O perfil de segurança em 545 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam Comirnaty e que eram seropositivos para o vírus SARS-CoV-2 no início do estudo foi semelhante ao observado na população em geral.

Adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise do seguimento da segurança de longa duração do Estudo 2, 2260 adolescentes (1131 que receberam Comirnaty e 1129 que receberam placebo) tinham entre 12 e 15 anos de idade. Destes, 1559 adolescentes (786 que receberam Comirnaty e 773 que receberam placebo) foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose de Comirnaty.

O perfil global de segurança de Comirnaty em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes nos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que receberam 2 doses, foram: dor no local da injeção ($> 90\%$), fadiga e cefaleia ($> 70\%$), mialgia e arrepios ($> 40\%$), artralgia e pirexia ($> 20\%$).

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após a dose de reforço

Um subconjunto de participantes do Estudo 2 de Fase 2/3, com 306 adultos, com idade entre os 18 e 55 anos, que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty, aproximadamente, 6 meses (intervalo de 4,8 a 8,0 meses) depois de receberem a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 8,3 meses (intervalo de 1,1 a 8,5 meses) e 301 participantes foram seguidos durante ≥ 6 meses após a dose de reforço até à data de *cutoff* dos dados (22 de novembro de 2021).

O perfil global de segurança da dose de reforço foi semelhante ao que foi observado após 2 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade entre os 18 e 55 anos foram dor no local de injeção ($> 80\%$), fadiga ($> 60\%$), cefaleia ($> 40\%$), mialgia ($> 30\%$), arrepios e artralgia ($> 20\%$).

No Estudo 4, um estudo controlado por placebo sobre a dose de reforço, participantes com idade igual ou superior a 16 anos do Estudo 2 receberam uma dose de reforço de Comirnaty (5081 participantes), ou placebo (5044 participantes), pelo menos, 6 meses após a segunda dose de Comirnaty. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 2,8 meses (intervalo de 0,3 a 7,5 meses) após a dose de reforço no período de seguimento em ocultação controlado por placebo até à data de fecho de dados (8 de fevereiro de 2022). Destes, 1281 participantes (895 com Comirnaty e 386 com placebo) foram seguidos durante ≥ 4 meses após a dose de reforço de Comirnaty. Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Um subconjunto de participantes do estudo 2 de Fase 2/3 composto por 825 adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty cerca de 11,2 meses (intervalo de 6,3 a 20,1 meses) após

terem recebido a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 9,5 meses (intervalo de 1,5 a 10,7 meses) com base em dados até à data de *cutoff* (3 de novembro de 2022). Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após doses de reforço subsequentes

A segurança de uma dose de reforço de Comirnaty em participantes com idade igual ou superior a 12 anos foi extrapolada a partir de dados da segurança de estudos de uma dose de reforço de Comirnaty em participantes com idade igual ou superior a 18 anos.

Um subconjunto de 325 adultos com idade dos 18 aos ≤ 55 anos que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty 90 a 180 dias após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty tinham uma mediana do tempo de seguimento de 1,4 meses à data de *cutoff* dos dados de 11 de março de 2022. As reações adversas mais frequentes nestes participantes foram dor no local de injeção (> 70%), fadiga (> 60%), cefaleias (> 40%), mialgia e arrepios (> 20%) e artralgia (> 10%).

Num subconjunto do estudo 4 (Fase 3), 305 adultos com > 55 anos de idade que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty 5 a 12 meses após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty tinham uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,7 meses à data de *cutoff* dos dados de 16 de maio de 2022. O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty foi semelhante ao observado após o reforço (terceira dose) de Comirnaty. As reações adversas mais frequentes em participantes com > 55 anos de idade foram dor no local de injeção (> 60%), fadiga (> 40%), cefaleias (> 20%), mialgia e arrepios (> 10%).

Dose de reforço após o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada

Não foram identificadas quaisquer questões novas de segurança em 5 estudos independentes sobre a utilização de uma dose de reforço de Comirnaty em indivíduos que tinham completado o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada (dose de reforço heteróloga) (ver secção 5.1).

Lista tabelada de reações adversas em estudos clínicos e experiência pós-comercialização em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão indicadas em baixo de acordo com as seguintes categorias de frequência: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10\ 000$), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty e experiência pós-comercialização em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Linfadenopatia ^a
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Reações de hipersensibilidade (p. ex., erupção cutânea, prurido, urticária ^b , angioedema ^b)
	Desconhecido	Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Tonturas ^d ; letargia
	Raros	Paralisia facial periférica aguda ^c
	Desconhecido	Parestesia ^d ; hipostesia ^d

Cardiopatias	Muito raros	Miocardite ^d ; pericardite ^d
Afeções gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia ^d
	Frequentes	Náuseas; vômitos ^d
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Hiperidrose; suores noturnos
	Desconhecido	Eritema multiforme ^d
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia; mialgia
	Pouco frequentes	Dor nas extremidades ^c
Doenças do sistema reprodutor e da mama	Desconhecido	Fluxo menstrual abundante ^h
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor no local de injeção; fadiga; arrepios; pirexia ^f ; tumefação no local de injeção
	Frequentes	Rubor no local de injeção
	Pouco frequentes	Astenia; mal-estar geral; prurido no local de injeção
	Desconhecido	Edema extenso do membro vacinado ^d ; edema facial ^g

- Em participantes com idade igual ou superior a 5 anos, foi observada uma frequência superior de linfadenopatia após uma dose de reforço ($\leq 2,8\%$) do que após doses primárias ($\leq 0,9\%$) da vacina.
- A categoria de frequência para urticária e angioedema foi raros.
- Durante o período de seguimento de segurança do ensaio clínico e até 14 de novembro de 2020, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda no grupo de placebo.
- Reação adversa determinada após a autorização.
- Refere-se ao braço vacinado.
- Observou-se uma maior frequência de pirexia após a segunda dose em comparação com a primeira dose.
- Na fase de pós-comercialização foi notificado edema facial em pessoas vacinadas com história de preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis.
- A maioria dos casos parece de natureza não grave e temporária.

Descrição de reações adversas selecionadas

Miocardite e pericardite

O risco acrescido de miocardite após a vacinação com Comirnaty é mais elevado em jovens do sexo masculino (ver secção 4.4).

Dois grandes estudos farmacoepidemiológicos europeus avaliaram o risco acrescido em jovens do sexo masculino após a segunda dose de Comirnaty. Um estudo demonstrou que, num período de 7 dias após a segunda dose, ocorreram cerca de mais 0,265 (IC de 95%: 0,255 - 0,275) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 12 e os 29 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas. Noutro estudo, num período de 28 dias após a segunda dose, registaram-se mais 0,56 (IC de 95%: 0,37 - 0,74) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 16 e os 24 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas.

Dados limitados indicam que o risco de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty em crianças com idade entre os 5 e 11 anos parece ser inferior do que entre os 12 e os 17 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e que incluam o número de lote se disponível.

4.9 Sobredosagem

Estão disponíveis dados sobre a sobredosagem de 52 participantes incluídos no ensaio clínico que, devido a um erro na diluição, receberam 58 microgramas de Comirnaty. Os indivíduos vacinados não apresentaram qualquer aumento na reatogenicidade ou reações adversas.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização dos sinais vitais e o possível tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas virais, código ATC: J07BN01

Mecanismo de ação

O RNA mensageiro com nucleósido modificado em Comirnaty está formulado em nanopartículas lipídicas, permitindo que o RNA não replicante entre nas células hospedeiras, com consequente expressão transitória direta do antígeno S do vírus SARS-CoV-2. O mRNA codifica a proteína S (*Spike*) integral ligada à membrana, com duas mutações pontuais na hélice central. A mutação destes dois aminoácidos para a prolina bloqueia a proteína S (*Spike*) numa conformação pré-fusão antígenicamente preferida. A vacina induz respostas de imunidade mediada por células e anticorpos neutralizantes contra o antígeno S (*Spike*), o que pode contribuir para a proteção contra a COVID-19.

Eficácia

O Estudo 2 é um estudo de Fase 1/2/3 multicêntrico, multinacional, aleatorizado, controlado por placebo, com ocultação do observador, para seleção de vacina-candidata, e determinação da dose e eficácia com participantes de idade igual ou superior a 12 anos. A aleatorização foi estratificada por idade: 12 a 15 anos de idade, 16 a 55 anos de idade, ou idade igual ou superior a 56 anos, com um mínimo de 40% dos participantes no estrato ≥ 56 anos. O estudo excluiu participantes imunocomprometidos e que tinham diagnóstico clínico ou microbiológico prévio de COVID-19. Foram incluídos participantes com doença preexistente estável, definida como doença que não necessitou de alteração significativa no tratamento ou hospitalização por agravamento da doença durante as 6 semanas anteriores à inclusão, bem como participantes com infeção estável conhecida com o vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite C (VHC) ou vírus da hepatite B (VHB).

Eficácia em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

Na Fase 2/3 do Estudo 2, com base nos dados acumulados até 14 de novembro de 2020, foram aleatorizados aproximadamente 44 000 participantes num rácio 1:1 para receber 2 doses da Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. As análises de eficácia incluíram participantes que tinham recebido a segunda dose no prazo de 19 a 42 dias após a primeira administração. A maioria (93,1%) dos indivíduos vacinados receberam a segunda dose 19 a 23 dias após a primeira dose. Está previsto o seguimento dos participantes até 24 meses após a Dose 2, para avaliações de segurança e eficácia contra a COVID-19. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 14 dias antes e depois da administração de uma vacina contra a gripe, para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 60 dias antes ou depois de receberem derivados sanguíneos/plasmáticos ou imunoglobulinas até ao final do estudo para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo.

A população para a análise do parâmetro primário de eficácia incluiu 36 621 participantes com idade igual ou superior a 12 anos (18 242 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 18 379 no grupo de placebo), sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda

dose. Além disso, 134 participantes tinham entre 16 e 17 anos de idade (66 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 68 no grupo de placebo) e 1616 participantes tinham 75 anos de idade ou mais (804 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 812 no grupo de placebo).

Aquando da análise primária de eficácia, os participantes tinham sido seguidos para COVID-19 sintomática durante um total de 2214 pessoa-anos no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e durante um total de 2222 pessoa-anos no grupo de placebo.

Não houve diferenças clínicas significativas na eficácia global da vacina em participantes com risco de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbidades que aumentem o risco de COVID-19 grave (p. ex., asma, índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², doença pulmonar crônica, diabetes *mellitus*, hipertensão).

As informações sobre a eficácia da vacina estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção no período de 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias)

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *			
Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 18 198 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)^e
Todos os participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 a 64 anos de idade	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 anos de idade ou mais	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 a 74 anos de idade	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 anos de idade ou mais	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 [*Definição de caso: (pelo menos 1 de) febre, início ou agravamento de tosse, início ou agravamento de falta de ar, arrepios, início ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato, dor de garganta, diarreia ou vômitos.]

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 7 dias após receberem a última dose) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- a. N = Número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- e. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância. IC não ajustado para multiplicidade.

A eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 para a prevenção da primeira ocorrência de COVID-19 a partir do período de 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 94,6%

(intervalo de confiança de 95% de 89,6% a 97,6%) em participantes com idade igual ou superior a 16 anos, com ou sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2.

Além disso, análises de subgrupos do parâmetro de eficácia primária mostraram estimativas de pontos de eficácia semelhantes entre sexos, grupos étnicos, e participantes com comorbilidades associadas a um risco elevado de COVID-19 grave.

Foram efetuadas análises da eficácia atualizadas com casos adicionais de COVID-19 confirmados acumulados durante o seguimento controlado com placebo, em ocultação, representando um período de até 6 meses após a Dose 2 na população de eficácia.

A informação atualizada de eficácia da vacina está apresentada na Tabela 3.

Tabela 3. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2* antes dos 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias) durante o período de seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 20 998 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC^e)
Todos os participantes ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 a 64 anos de idade	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 anos de idade ou mais	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 a 74 anos de idade	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 anos de idade ou mais	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

- * Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.
- N = Número de participantes no grupo especificado.
 - n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
 - Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
 - n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
 - O intervalo de confiança (IC) de 95%, bilateral, para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
 - Incluiu casos confirmados em participantes com 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19; 16 no grupo do placebo.

Na análise da eficácia atualizada, a eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da primeira ocorrência de COVID-19, 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 91,1% (IC 95% de 88,8% a 93,0%) durante o período em que as variantes Wuhan/tipo selvagem e Alfa eram

as estirpes predominantes em circulação, em participantes na população de eficácia avaliável, com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Para além disso, as análises da eficácia atualizadas por subgrupo revelaram estimativas de eficácia pontuais semelhantes entre géneros, grupos étnicos, geografia e participantes com comorbilidades médicas e obesidade associadas a um elevado risco de COVID-19 grave.

Eficácia contra a COVID-19 grave

As análises da eficácia atualizadas referentes aos parâmetros de avaliação secundários de eficácia dão suporte a um benefício da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da COVID-19 grave.

Desde 13 de março de 2021, a eficácia da vacina contra a COVID-19 grave é apresentada apenas para participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 (Tabela 4), uma vez que as contagens de casos de COVID-19 em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foram as mesmas que nos participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2, tanto no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 como no do placebo.

Tabela 4. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 grave em participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2* com base na Food and Drug Administration (FDA)* após a Dose 1 ou a partir de 7 dias após a Dose 2 no seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 casos n1 ^a Tempo de vigilância (n2 ^b)	Placebo casos n1 ^a Tempo de vigilância (n2 ^b)	Eficácia da vacina % (95% IC ^c)
Após a Dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dias após a Dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Doença grave por COVID-19, conforme definição da FDA, é COVID-19 confirmada e presença de, pelo menos, 1 dos seguintes:

- Sinais clínicos em repouso indicativos de doença sistémica grave (frequência respiratória ≥ 30 ciclos por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 batimentos por minuto, saturação de oxigénio $\leq 93\%$ com ar ambiente e ao nível do mar, ou com uma razão de pressão parcial de oxigénio no sangue arterial para fração inspirada de oxigénio < 300 mmHg);
- Falência respiratória [definida como a necessidade de oxigénio de elevado fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)];
- Evidência de choque (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, pressão arterial diastólica < 60 mmHg ou necessidade de vasopressores);
- Disfunção renal, hepática ou neurológica aguda, significativa;
- Admissão numa unidade de cuidados intensivos;
- Morte.

a. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.

b. n2 = Número de participantes em risco de corresponderem ao parâmetro de avaliação.

c. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

d. Eficácia avaliada com base em toda a população (com intenção de tratar modificada) de eficácia disponível da Dose 1, a qual incluiu todos os participantes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose da intervenção em estudo.

e. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 vai desde a Dose 1 até ao final do período de vigilância.

- f. Eficácia avaliada com base na população de eficácia avaliável (7 Dias), a qual incluiu todos os participantes elegíveis aleatorizados que receberam todas as doses da intervenção em estudo, conforme aleatorizados na janela predefinida, não apresentam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.
- g. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

Eficácia e imunogenicidade em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise inicial do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (representando uma mediana da duração do seguimento de > 2 meses após a Dose 2) sem evidência de infecção prévia, não houve casos em 1005 participantes que receberam a vacina e 16 casos em 978 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 75,3; 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 18 casos em 1110 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 78,1; 100,0).

Foram realizadas análises da eficácia atualizadas com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos sem evidência de infecção prévia, não houve casos em 1057 participantes que receberam a vacina e 28 casos em 1030 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 86,8; 100,0) durante o período em que a variante Alfa era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 30 casos em 1109 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 87,5; 100,0).

No Estudo 2, realizou-se, um mês após a segunda dose, uma análise dos títulos neutralizantes do SARS-CoV-2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes sem evidência serológica ou virológica de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até um mês após a segunda dose, comparando a resposta dos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (n = 190) com a resposta dos participantes com idade entre os 16 e 25 anos (n = 170).

O rácio dos títulos expressos em média geométrica (GMT) entre a faixa etária dos 12 aos 15 anos e a faixa etária dos 16 aos 25 anos foi de 1,76, com um IC bilateral 95% de 1,47 a 2,10. Deste modo, o critério de não inferioridade de 1,5 vezes foi satisfeito, uma vez que o limite inferior do IC bilateral de 95% para o rácio da média geométrica (GMR) foi de > 0,67.

Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 18 anos – após a dose de reforço

A efetividade de uma dose de reforço de Comirnaty baseou-se numa avaliação de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra o SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) no Estudo 2. Neste estudo, a dose de reforço foi administrada 5 a 8 meses (mediana de 7 meses) após a segunda dose. No Estudo 2, a comparação das análises dos NT50 1 mês após a dose de reforço em relação a 1 mês após a série primária, em indivíduos entre os 18 e 55 anos de idade que não apresentavam qualquer evidência serológica ou virológica de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 até 1 mês após a vacinação de reforço, demonstraram não inferioridade tanto para o rácio da média geométrica (GMR) como para a diferença nas taxas de resposta serológica. A resposta serológica de um participante foi definida como a obtenção de uma subida ≥ 4 vezes nos NT50 em relação ao início do estudo (antes da série primária). Estas análises estão resumidas na Tabela 5.

Tabela 5. Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – comparação do GMT e da taxa de resposta serológica entre 1 mês após a dose de reforço e 1 mês após a série primária – participantes entre os 18 e 55 anos de idade sem evidência de infecção até 1 mês após a dose de reforço* – população de imunogenicidade avaliável para a dose de reforço[±]

	n	1 mês após a dose de reforço (IC 95%)	1 mês após a série primária (IC 95%)	1 mês após a dose de reforço - 1 mês após a série primária (IC 97,5%)	Satisfez o objetivo de não inferioridade (S/N)
Média geométrica de 50% de títulos neutralizantes (GMT^b)	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	S ^d
Taxa de resposta serológica (%) para 50% de títulos neutralizantes[†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5% ^g (1,0%; 7,9% ^h)	S ⁱ

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave -; S/N = sim/não.

[†] Foram determinados NT50 do SARS-CoV-2 utilizando o Ensaio de Microneutralização do Vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus repórter fluorescente derivado da estirpe USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra de NT50 é definida como a diluição de soro recíproca com a qual 50% do vírus é neutralizado.

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 1 mês depois de terem recebido uma dose de reforço de Comirnaty) de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 (i.e., anticorpos com N-ligante [soro] negativos e SARS-CoV-2 não detetado por NAAT [exsudado nasal]) e que apresentaram um teste NAAT negativo (exsudado nasal) em qualquer visita não programada até 1 mês após a dose de reforço.

[±] Todos os participantes elegíveis que tinham recebido 2 doses de Comirnaty, conforme inicialmente aleatorizados, tendo a Dose 2 sido recebida na janela predefinida (no período de 19 a 42 dias após a Dose 1), receberam uma dose de reforço de Comirnaty, tinham pelo menos 1 resultado válido e determinado de imunogenicidade após a dose de reforço, com base numa colheita de sangue, num período de tempo apropriado (no período de 28 a 42 dias após a dose de reforço), e não apresentavam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.

a. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados em ambos os pontos temporais de colheita de amostras, na janela especificada.

b. Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição t de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times \text{LLOQ}$.

c. Os GMR e IC de 97,5% bilaterais foram calculados por exponenciação das diferenças médias dos logaritmos do ensaio e dos IC correspondentes (com base na distribuição t de Student).

d. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para o GMR for $> 0,67$ e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,80$.

e. n = Número de participantes com resultados válidos e determinados de ensaio para o ensaio especificado, no início do estudo, 1 mês após a Dose 2 e 1 mês após a dose de reforço na janela especificada. Estes valores são os denominadores para o cálculo das percentagens.

f. Número de participantes com resposta serológica para o ensaio indicado com a dada dose/ponto temporal de colheita da amostra.

g. Diferença em termos de proporções, expressa em percentagem (1 mês após a dose de reforço – 1 mês após a Dose 2).

h. IC bilateral de Wald, ajustado, para a diferença em termos de proporções, expressa em percentagem.

i. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para a diferença em termos de percentagem for $> -10\%$.

Eficácia relativa da vacina em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após a dose de reforço

Uma análise de eficácia preliminar do Estudo 4, um estudo controlado por placebo sobre a dose de reforço realizado com, aproximadamente, 10 000 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que foram incluídos a partir do Estudo 2, avaliou os casos confirmados de COVID-19 acumulados no período de, pelo menos, 7 dias após a vacinação de reforço até à data de fecho de dados de 5 de outubro de 2021, o que representa uma mediana de 2,5 meses de seguimento após a dose de reforço. A dose de reforço foi administrada 5 a 13 meses (mediana de 11 meses) após a segunda dose. Foi avaliada a eficácia da vacina com a dose de reforço de Comirnaty após a série primária relativa ao grupo de reforço placebo que apenas recebeu a dose da série primária.

A informação sobre a eficácia relativa da vacina nos participantes com idade igual ou superior a 16 anos sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 é apresentada na Tabela 6. A eficácia relativa da vacina nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 foi de 94,6% (intervalo de confiança de 95% entre 88,5% e 97,9%), semelhante à verificada nos participantes sem evidência de infeção prévia. Os casos primários de COVID-19 observados no período de 7 dias após a vacinação de reforço foram 7 casos primários no grupo de Comirnaty e 124 casos primários no grupo de placebo.

Tabela 6. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a vacinação de reforço – participantes com idade igual ou superior a 16 anos sem evidência de infeção – população com eficácia avaliável

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a dose de reforço em participantes sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *			
	Comirnaty N^a = 4695 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 4671 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia relativa da vacina^e % (95% IC^f)
Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a vacinação de reforço	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos)

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 7 dias após receberem a vacinação de reforço) de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) na Visita 1], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a vacinação de reforço.

a. N = Número de participantes no grupo especificado.

b. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.

c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a vacinação de reforço até ao final do período de vigilância.

d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.

e. Eficácia relativa da vacina do grupo de reforço de Comirnaty em relação ao grupo de placebo (não reforço).

f. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia relativa da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

Imunogenicidade de uma dose de reforço após o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada

A efetividade de uma dose de reforço com Comirnaty (30 µg) em indivíduos que completaram o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada (dose de reforço heteróloga) é inferida a partir de dados de imunogenicidade de um estudo independente dos National Institutes of Health (NIH), o ensaio clínico de Fase 1/2 sem ocultação (NCT04889209), conduzido nos Estados Unidos. Neste estudo, os adultos (intervalo de 19 a 80 anos de idade) que tinham completado o esquema de vacinação primário com um esquema de 2 doses de Moderna 100 µg (N = 51, idade média de 54±17), uma dose única de Janssen (N = 53, idade média de 48±14) ou um esquema de 2 doses de Comirnaty 30 µg (N = 50, idade média de 50±18), pelo menos 12 semanas antes do recrutamento e que não comunicaram quaisquer antecedentes de infecção por SARS-CoV-2, receberam uma dose de reforço de Comirnaty (30 µg). O reforço com Comirnaty induziu um aumento de 36, 12 e 20 vezes o GMR dos títulos neutralizantes após as doses primárias de Janssen, Moderna e Comirnaty, respectivamente.

Também se avaliou o reforço heterólogo com Comirnaty no estudo CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), um ensaio de Fase 2, multicêntrico, aleatorizado, controlado, com a vacinação de reforço com a terceira dose contra a COVID-19, no qual 107 participantes adultos (idade mediana de 71 anos de idade, intervalo interquartil de 54 a 77 anos de idade) foram aleatorizados pelo menos 70 dias após 2 doses da vacina contra a COVID-19 da AstraZeneca. Após a série primária com a vacina contra a COVID-19 da AstraZeneca, a alteração no anticorpo neutralizante NT50 para o pseudovírus (tipo selvagem) aumentou 21,6 vezes com o reforço heterólogo com a Comirnaty (n = 95).

Imunogenicidade em participantes com > 55 anos de idade – após uma dose de reforço (quarta dose) de Comirnaty (30 µg)

Numa análise interina de um subconjunto do estudo 4 (subestudo E), 305 participantes com > 55 anos de idade que completaram um esquema de 3 doses de Comirnaty receberam Comirnaty (30 µg) como dose de reforço (quarta dose) 5 a 12 meses após terem recebido a 3.ª dose. Para os dados do subconjunto de imunogenicidade, consultar a Tabela 7.

Imunogenicidade em participantes dos 18 aos ≤ 55 anos de idade – após uma dose de reforço (quarta dose) de Comirnaty (30 µg)

No subestudo D (um subconjunto do estudo 2 [Fase 3] e do estudo 4 [Fase 3]), 325 participantes dos 18 aos ≤ 55 anos de idade que completaram um esquema de 3 doses de Comirnaty receberam Comirnaty (30 µg) como dose de reforço (quarta dose) 90 a 180 dias após terem recebido a 3.ª dose. Para os dados do subconjunto de imunogenicidade, consultar a Tabela 7.

Tabela 7. Resumo dos dados de imunogenicidade de participantes do subestudo D C4591031 (conjunto totalmente expandido da coorte 2) e do subestudo E (subconjunto da imunogenicidade da coorte expandida) que receberam Comirnaty 30 µg como reforço (quarta dose) – participantes sem evidência de infecção até 1 mês após a dose de reforço – população de imunogenicidade avaliável

GMT	Dose/ Ponto temporal da colheita ^a	Subestudo D (18 a ≤ 55 anos de idade) Comirnaty 30 µg		Subestudo E (> 55 anos de idade) Comirnaty 30 µg	
		N ^b	GMT (IC de 95% ^d)	N ^b	GMT (IC de 95% ^d)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (título)	1/Pré-vacinação	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 mês	228	1063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 – estirpe	1/Pré-vacinação	226	3999,0 (3529,5; 4531,0)	179	1389,1 (1142,1; 1689,5)

de referência – NT50 (título)	1/1 mês	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)
Taxa de resposta serológica 1 mês após a 4.ª dose		N^c	n^e (%) (IC de 95%^f)	N^c	n^e (%) (IC de 95%^f)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (título)	1/1 mês	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 – estirpe de referência – NT50 (título)	1/1 mês	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

Nota: a mediana do tempo entre a Dose 3 e a Dose 4 de Comirnaty 30 µg é de 4,0 meses para a Coorte 2 do subestudo D e de 6,3 meses para a coorte expandida do subestudo E.

Nota: conjunto totalmente expandido do subestudo D = Coorte 2 excluindo o grupo sentinela; subconjunto de imunogenicidade do subestudo E = uma amostra aleatória de 230 participantes em cada grupo de vacina, selecionados da coorte expandida

Nota: foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (antes da colheita de amostras de sangue 1 mês após a vacinação do estudo) de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 (i.e., anticorpos com N-ligante [soro] negativos nas visitas de vacinação do estudo e 1 mês após a vacinação do estudo, um teste NAAT negativo [exsudado nasal] na visita de vacinação e em qualquer visita não programada anterior à colheita de amostras de sangue 1 mês após a vacinação do estudo) e que não tinham história clínica de COVID-19.

Nota: a resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo (antes da vacinação do estudo). Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado $\geq 4 \times$ LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- Tempos especificados no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no ponto temporal da pré-vacinação e no referido ponto temporal de colheita.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times$ LLOQ.
- n = Número de participantes com resposta serológica para o ensaio indicado no referido ponto temporal de colheita.
- IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Comirnaty em todos os subgrupos da população pediátrica para a prevenção da COVID-19 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento.

Toxicidade geral

Os ratos que receberam Comirnaty por via intramuscular (3 doses humanas totais, uma vez por semana, gerando níveis relativamente superiores nos ratos devido às diferenças de peso corporal) demonstraram algum edema e eritema no local de injeção e aumento dos leucócitos (incluindo basófilos e eosinófilos) o que é consistente com uma resposta inflamatória, bem como vacuolização dos hepatócitos na tríade portal sem evidência de lesão hepática. Todos os efeitos foram reversíveis.

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade nem de carcinogenicidade. Não se espera que os componentes da vacina (lípidos e mRNA) tenham potencial genotóxico.

Toxicidade reprodutiva

A toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento foram investigadas em ratos num estudo combinado de fertilidade e de toxicidade para o desenvolvimento em que os ratos-fêmea receberam Comirnaty por via intramuscular antes do acasalamento e durante a gestação (tendo recebido 4 doses humanas completas, que geram níveis relativamente superiores nos ratos devido a diferenças de peso corporal, entre o dia 21 antes do acasalamento e o dia 20 de gestação). As respostas de anticorpos neutralizantes do vírus SARS-CoV-2 estiveram presentes em fêmeas desde antes do acasalamento até ao final do estudo, no dia 21 pós-natal, bem como nos fetos e na ninhada. Não houve efeitos relacionados com a vacinação na fertilidade feminina, na gravidez, ou no desenvolvimento embrionário-fetal ou no desenvolvimento da ninhada. Não existem dados sobre Comirnaty relativamente à transferência transplacentária da vacina ou excreção no leite.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

((4-hidroxibutil)azanodil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)

1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)

Colesterol

Trometamol

Cloridrato de trometamol

Sacarose

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

Frasco para injetáveis congelado

2 anos se conservado a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. Após a receção, a vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C.

Frascos para injetáveis de dose única

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis de dose única da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 2 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frascos para injetáveis multidoses

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis multidoses da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 6 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frasco para injetáveis descongelado

Conservação e transporte durante um período de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 2 anos.

- Ao mover a vacina para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, o prazo de validade atualizado tem de ser escrito na embalagem exterior e a vacina deve ser utilizada ou eliminada até ao prazo de validade atualizado. O prazo de validade original deve ser riscado.
- Se a vacina for recebida a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, deve ser conservada a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. O prazo de validade na embalagem exterior deve ter sido atualizado para refletir o prazo de validade em refrigeração e o prazo de validade original deve ter sido riscado.

Antes da utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados por um período de até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.

Gestão dos desvios de temperatura durante a conservação refrigerada

- Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis por abrir permanece estável durante um período máximo de 10 semanas quando conservado a temperaturas entre -2 °C e 2 °C, dentro do período de conservação de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C.
- Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis pode ser conservado durante um período máximo de 24 horas a temperaturas entre 8 °C e 30 °C, incluindo o período máximo de 12 horas após a primeira perfuração.

Esta informação destina-se a orientar os profissionais de saúde apenas em caso de desvios temporários de temperatura.

Frasco para injetáveis aberto

A estabilidade química e física foi demonstrada durante 12 horas a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C, incluindo até 6 horas do tempo de transporte. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura exclua os riscos de contaminação microbiana, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar num congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Durante a conservação, minimizar a exposição à luz ambiente e evitar a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta.

Condições de conservação do medicamento após descongelamento e primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comirnaty dispersão é fornecido num frasco para injetáveis transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha (borracha de bromobutilo sintética) e tampa cinzenta de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio.

Um frasco para injetáveis de dose única contém 1 dose de 0,3 ml, ver secções 4.2 e 6.6.

Um frasco para injetáveis multidose (2,25 ml) contém 6 doses de 0,3 ml, ver secções 4.2 e 6.6.

Embalagens de 10 frascos para injetáveis de dose única.

Embalagens de 10 frascos para injetáveis multidose ou 195 frascos para injetáveis multidose.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico cinzenta** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty 30 microgramas/dose dispersão injetável** (idade igual ou superior a 12 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes de utilizar.
 - Frascos para injetáveis de dose única: uma embalagem de 10 frascos para injetáveis de dose única pode demorar 2 horas a descongelar.
 - Frascos para injetáveis multidose: uma embalagem de 10 frascos para injetáveis multidose pode demorar 6 horas a descongelar.
- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um período máximo de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Preparação das doses de 0,3 ml

- Antes de utilizar, misture invertendo suavemente 10 vezes os frascos para injetáveis. Não agite.
- Antes de misturar, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas de cor branca a esbranquiçada.
- Depois de misturada, a vacina deve apresentar-se como uma dispersão esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Verifique se o frasco para injetáveis é de dose única ou multidose e siga as instruções de manuseamento aplicáveis a seguir fornecidas:

- Frascos para injetáveis de dose única
 - Retire uma única dose de 0,3 ml de vacina.
 - Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Frasco para injetáveis multidose
 - Os frascos para injetáveis multidose contêm 6 doses de 0,3 ml cada.
 - Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
 - Retire 0,3 ml de Comirnaty.

Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Registe a data/hora apropriada no frasco para injetáveis. Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a primeira perfuração.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Mainz
 Alemanha
 Telefone: +49 6131 9084-0
 Fax: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fracos para injetáveis de dose única

EU/1/20/1528/013

Fracos para injetáveis multidose

EU/1/20/1528/002

EU/1/20/1528/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de dezembro de 2020

Data da última renovação: 10 de outubro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Comirnaty 10 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Frasco para injetáveis multidose com uma tampa laranja que tem de ser diluído antes da utilização.

Um frasco para injetáveis (1,3 ml) contém 10 doses de 0,2 ml após a diluição, ver secções 4.2 e 6.6.

Uma dose (0,2 ml) contém 10 microgramas de tozinamerano, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado, incorporados em nanopartículas lipídicas).

Tozinamerano é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para dispersão injetável (concentrado estéril).

A vacina é uma dispersão congelada de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Comirnaty 10 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável é indicado para a imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com idade entre os 5 e 11 anos.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade)

Comirnaty 10 microgramas/dose é administrado por via intramuscular após a diluição como uma dose única de 0,2 ml para crianças entre os 5 e os 11 anos de idade, independentemente do estado de vacinação anterior contra a COVID-19 (ver secções 4.4 e 5.1).

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Gravemente imunocomprometidos com idade igual ou superior a 5 anos

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos, de acordo com as recomendações nacionais (ver secção 4.4).

Comirnaty 10 microgramas/dose deve ser utilizado apenas para crianças com idade entre os 5 e 11 anos.

População pediátrica

Existem formulações pediátricas disponíveis para lactentes com idade igual ou superior a 6 meses e crianças com menos de 12 anos de idade. Para mais informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de outras formulações.

A segurança e eficácia da vacina em lactentes com menos de 6 meses de idade não foram ainda estabelecidas.

Modo de administração

Comirnaty 10 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável deve ser administrado por via intramuscular após a diluição (ver secção 6.6).

Após a diluição, os frascos para injetáveis de Comirnaty contêm 10 doses de 0,2 ml de vacina. Para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis, devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis. Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Não junte o excesso de vacina de vários frascos para injetáveis.

O local preferencial é o músculo deltoide no braço.

Não injete a vacina por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

A vacina não deve ser misturada na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.

Para precauções antes da administração da vacina, ver a secção 4.4.

Para instruções de descongelamento, manuseamento e eliminação da vacina, ver a secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados acontecimentos de anafilaxia. Deve estar imediatamente disponível tratamento médico e supervisão na eventualidade de uma reação anafilática após a administração da vacina.

Recomenda-se uma observação atenta durante, pelo menos, 15 minutos após a vacinação. Não deve administrar-se uma dose subsequente da vacina a indivíduos que apresentaram anafilaxia aquando da dose anterior de Comirnaty.

Miocardite e pericardite

Existe um risco acrescido de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty. Estas doenças podem desenvolver-se em apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino (ver secção 4.8). Os dados disponíveis indicam que a maior parte dos casos recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais.

Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de miocardite e pericardite. Os indivíduos vacinados (incluindo pais ou cuidadores) devem ser instruídos a procurar assistência médica imediata caso desenvolvam sintomas indicativos de miocardite ou pericardite, tais como dor no peito (aguda e persistente), falta de ar ou palpitações após a vacinação.

Os profissionais de saúde devem consultar orientações disponíveis e/ou especialistas nesta área para diagnosticar e tratar esta doença.

Reações relacionadas com ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reação vasovagal (síncope), hiperventilação, ou reações relacionadas com stress (p. ex., tonturas, palpitações, aumento da frequência cardíaca, alterações na tensão arterial, parestesia, hipostesia e sudação), associadas ao processo de vacinação em si. As reações relacionadas com stress são temporárias e resolvem-se por si. Os indivíduos devem ser aconselhados a comunicarem quaisquer sintomas à pessoa que administra a vacina para sua avaliação. É importante que sejam tomadas precauções para evitar lesões causadas por desmaio.

Comorbilidades

A vacinação deve ser adiada em indivíduos que apresentem doença febril aguda grave ou infeção aguda. A presença de uma infeção ligeira e/ou febre baixa não deve causar o adiamento da vacinação.

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

Tal como em outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos que estejam a receber tratamento anticoagulante ou que apresentem trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação (tal como hemofilia) dado que pode ocorrer hemorragia ou hematoma após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia e a segurança da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles a receber tratamento imunossupressor. A eficácia de Comirnaty pode ser inferior em indivíduos imunocomprometidos.

Duração da proteção

Desconhece-se a duração da proteção proporcionada pela vacina, estando esta ainda a ser determinada por ensaios clínicos em curso.

Limitações da eficácia da vacina

Tal como em qualquer vacina, é possível que a vacinação com Comirnaty não proteja todos os indivíduos que recebem a vacina. É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos até 7 dias após a sua vacinação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A administração concomitante de Comirnaty com outras vacinas não foi estudada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma grande quantidade de dados observacionais provenientes de mulheres grávidas vacinadas com Comirnaty durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou um aumento de resultados adversos na gravidez. Embora os dados sobre os resultados de gravidez após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam atualmente limitados, não se observou qualquer aumento do risco de aborto espontâneo. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Comirnaty pode ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Não se prevêem efeitos sobre o recém-nascido/bebé amamentado, uma vez que a exposição sistémica da mulher que amamenta à Comirnaty é negligenciável. Os dados observacionais provenientes de mulheres que amamentaram após a vacinação não demonstraram risco de efeitos adversos nos recém-nascidos/bebés amamentados. Comirnaty pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos com animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

Os efeitos de Comirnaty sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após 2 doses

No Estudo 3, um total de 3109 crianças com idade entre os 5 a 11 anos receberam, pelo menos, uma dose de Comirnaty 10 µg e um total de 1538 crianças com idade entre os 5 e 11 anos receberam placebo. No momento da análise da Fase 2/3 do Estudo 3 com dados até à data de corte de 20 de maio de 2022, 2206 crianças (1481 receberam Comirnaty 10 µg e 725 receberam placebo) foram acompanhadas durante ≥ 4 meses após a segunda dose no período de seguimento controlado por placebo em ocultação. A avaliação da segurança no Estudo 3 está em curso.

O perfil global de segurança de Comirnaty em participantes com idade entre os 5 e 11 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes em crianças com idade entre os 5 e 11 anos após terem recebido 2 doses foram dor no local de injeção (> 80%), fadiga (> 50%), cefaleia (> 30%), rubor e tumefação no local de injeção (≥ 20%), mialgia, arrepios e diarreia (> 10%).

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após a dose de reforço

Num subconjunto do Estudo 3, um total de 401 crianças com idade entre os 5 e 11 anos receberam uma dose de reforço de Comirnaty 10 µg, pelo menos, 5 meses (intervalo de 5 a 9 meses) após completarem o esquema primário. A análise do subconjunto da Fase 2/3 do Estudo 3 baseia-se em dados até à data de *cutoff* de 22 de março de 2022 (mediana do tempo de seguimento de 1,3 meses).

O perfil global de segurança para a dose de reforço foi semelhante ao observado após o esquema primário. As reações adversas mais frequentes em crianças com idade entre os 5 e 11 anos foram dor no local de injeção (> 70%), fadiga (> 40%), cefaleia (> 30%), mialgia, arrepios, rubor e tumefação no local de injeção (> 10%).

Adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise do seguimento da segurança de longa duração do Estudo 2, 2260 adolescentes (1131 que receberam Comirnaty e 1129 que receberam placebo) tinham entre 12 e 15 anos de idade. Destes, 1559 adolescentes (786 que receberam Comirnaty e 773 que receberam placebo) foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose.

O perfil global de segurança de Comirnaty em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes nos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que receberam 2 doses, foram: dor no local da injeção (> 90%), fadiga e cefaleia (> 70%), mialgia e arrepios (> 40%), artralgia e pirexia (> 20%).

Participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

No Estudo 2, um total de 22 026 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam, pelo menos, 1 dose de Comirnaty 30 μg e um total de 22 021 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam placebo (incluindo 138 e 145 adolescentes com 16 e 17 anos de idade nos grupos da vacina e de placebo, respetivamente). Um total de 20 519 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam 2 doses de Comirnaty.

No momento da análise do Estudo 2, com data de fecho de dados de 13 de março de 2021 para o período de seguimento controlado com placebo, em ocultação, até às datas de desocultação dos participantes, um total de 25 651 (58,2%) participantes (13 031 participantes que receberam Comirnaty e 12 620 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 16 anos, foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose. Esta análise incluiu um total de 15 111 participantes (7704 participantes que receberam Comirnaty e 7407 participantes que receberam placebo) com idade entre os 16 e os 55 anos, e um total de 10 540 participantes (5327 participantes que receberam Comirnaty e 5 213 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 56 anos.

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam 2 doses, foram dor no local de injeção (>80%), fadiga (>60%), cefaleias (>50%), mialgia (>40%), arrepios (>30%), artralgia (>20%), pirexia e tumefação no local de injeção (>10%). Geralmente, foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação. Uma frequência ligeiramente inferior de reatogenicidade foi associada à idade mais avançada.

O perfil de segurança em 545 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam Comirnaty e que eram seropositivos para o vírus SARS-CoV-2 no início do estudo foi semelhante ao observado na população em geral.

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após a dose de reforço

Um subconjunto de participantes do Estudo 2 de Fase 2/3, com 306 adultos, com idade entre os 18 e 55 anos, que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty, aproximadamente, 6 meses (intervalo de 4,8 a 8,0 meses) depois de receberem a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 8,3 meses (intervalo de 1,1 a 8,5 meses) e 301 participantes foram seguidos durante ≥ 6 meses após a dose de reforço até à data de *cutoff* dos dados (22 de novembro de 2021).

O perfil global de segurança da dose de reforço foi semelhante ao que foi observado após 2 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade entre os 18 e 55 anos foram dor no local de injeção (> 80%), fadiga (> 60%), cefaleia (> 40%), mialgia (> 30%), arrepios e artralgia (> 20%).

No Estudo 4, um estudo controlado por placebo sobre a dose de reforço, participantes com idade igual ou superior a 16 anos do Estudo 2 receberam uma dose de reforço de Comirnaty (5081 participantes), ou placebo (5044 participantes), pelo menos, 6 meses após a segunda dose de Comirnaty. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 2,8 meses (intervalo de 0,3 a 7,5 meses) após a dose de reforço no período de seguimento em ocultação controlado por placebo até à data de fecho de dados (8 de fevereiro de 2022). Destes, 1281 participantes (895 com Comirnaty e 386 com placebo) foram seguidos durante ≥ 4 meses após a dose de reforço de Comirnaty. Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Um subconjunto de participantes do estudo 2 de Fase 2/3 composto por 825 adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty cerca de 11,2 meses (intervalo de 6,3 a 20,1 meses) após terem recebido a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 9,5 meses (intervalo de 1,5 a 10,7 meses) com base em dados até à data de *cutoff* (3 de novembro de 2022). Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Dose de reforço após o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada

Não foram identificadas quaisquer questões novas de segurança em 5 estudos independentes sobre a utilização de uma dose de reforço de Comirnaty em indivíduos que tinham completado o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada (dose de reforço heteróloga) (ver secção 5.1).

Lista tabelada de reações adversas em estudos clínicos e experiência pós-comercialização em indivíduos com idade igual ou superior a 5 anos

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão indicadas em baixo de acordo com as seguintes categorias de frequência: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10\ 000$), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty e experiência pós-comercialização em indivíduos com idade igual ou superior a 5 anos

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Linfadenopatia ^a
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Reações de hipersensibilidade (p. ex., erupção cutânea, prurido, urticária ^b , angioedema ^b)
	Desconhecido	Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Tonturas ^d ; letargia
	Raros	Paralisia facial periférica aguda ^c
	Desconhecido	Parestesia ^d ; hipostesia ^d
Cardiopatias	Muito raros	Miocardite ^d ; pericardite ^d
Afeções gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia ^d
	Frequentes	Náuseas; vômitos ^d
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Hiperidrose; suores noturnos
	Desconhecido	Eritema multiforme ^d
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia; mialgia
	Pouco frequentes	Dor nas extremidades ^e

Doenças do sistema reprodutor e da mama	Desconhecido	Fluxo menstrual abundante ⁱ
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor no local de injeção; fadiga; arrepios; pirexia ^f ; tumefação no local de injeção
	Frequentes	Rubor no local de injeção ^h
	Pouco frequentes	Astenia; mal-estar geral; prurido no local de injeção
	Desconhecido	Edema extenso do membro vacinado ^d ; edema facial ^g

- Em participantes com idade igual ou superior a 5 anos, foi observada uma frequência superior de linfadenopatia após uma dose de reforço ($\leq 2,8\%$) do que após doses primárias ($\leq 0,9\%$) da vacina.
- A categoria de frequência para urticária e angioedema foi rara.
- Durante o período de seguimento de segurança do ensaio clínico e até 14 de novembro de 2020, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda no grupo de placebo.
- Reação adversa determinada após a autorização.
- Refere-se ao braço vacinado.
- Observou-se uma maior frequência de pirexia após a segunda dose em comparação com a primeira dose.
- Na fase de pós-comercialização foi notificado edema facial em pessoas vacinadas com história de preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis.
- Rubor do local de injeção ocorreu com maior frequência (muito frequente) em crianças com idade entre os 5 e 11 anos.
- A maioria dos casos parece de natureza não grave e temporária.

Descrição de reações adversas selecionadas

Miocardite e pericardite

O risco acrescido de miocardite após a vacinação com Comirnaty é mais elevado em jovens do sexo masculino (ver secção 4.4).

Dois grandes estudos farmacoepidemiológicos europeus avaliaram o risco acrescido em jovens do sexo masculino após a segunda dose de Comirnaty. Um estudo demonstrou que, num período de 7 dias após a segunda dose, ocorreram cerca de mais 0,265 (IC de 95%: 0,255 - 0,275) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 12 e os 29 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas. Noutro estudo, num período de 28 dias após a segunda dose, registaram-se mais 0,56 (IC de 95%: 0,37 - 0,74) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 16 e os 24 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas.

Dados limitados indicam que o risco de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty em crianças com idade entre os 5 e 11 anos parece ser inferior do que entre os 12 e os 17 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e que incluam o número de lote se disponível.

4.9 Sobredosagem

Estão disponíveis dados sobre a sobredosagem de 52 participantes incluídos no ensaio clínico que, devido a um erro na diluição, receberam 58 microgramas de Comirnaty. Os indivíduos vacinados não apresentaram qualquer aumento na reatogenicidade ou reações adversas.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização dos sinais vitais e o possível tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas virais, código ATC: J07BN01

Mecanismo de ação

O RNA mensageiro com nucleósido modificado em Comirnaty está formulado em nanopartículas lipídicas, permitindo que o RNA não replicante entre nas células hospedeiras, com consequente expressão transitória direta do antígeno S do vírus SARS-CoV-2. O mRNA codifica a proteína S (*Spike*) integral ligada à membrana, com duas mutações pontuais na hélice central. A mutação destes dois aminoácidos para a prolina bloqueia a proteína S (*Spike*) numa conformação pré-fusão antigenicamente preferida. A vacina induz respostas de imunidade mediada por células e anticorpos neutralizantes contra o antígeno S (*Spike*), o que pode contribuir para a proteção contra a COVID-19.

Eficácia

O Estudo 2 é um estudo de Fase 1/2/3 multicêntrico, multinacional, aleatorizado, controlado por placebo, com ocultação do observador, para seleção de vacina-candidata, e determinação da dose e eficácia com participantes de idade igual ou superior a 12 anos. A aleatorização foi estratificada por idade: 12 a 15 anos de idade, 16 a 55 anos de idade, ou idade igual ou superior a 56 anos, com um mínimo de 40% dos participantes no estrato ≥ 56 anos. O estudo excluiu participantes imunocomprometidos e que tinham diagnóstico clínico ou microbiológico prévio de COVID-19. Foram incluídos participantes com doença preexistente estável, definida como doença que não necessitou de alteração significativa no tratamento ou hospitalização por agravamento da doença durante as 6 semanas anteriores à inclusão, bem como participantes com infeção estável conhecida com o vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite C (VHC) ou vírus da hepatite B (VHB).

Eficácia em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

Na Fase 2/3 do Estudo 2, com base nos dados acumulados até 14 de novembro de 2020, foram aleatorizados aproximadamente 44 000 participantes num rácio 1:1 para receber 2 doses da Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. As análises de eficácia incluíram participantes que tinham recebido a segunda dose no prazo de 19 a 42 dias após a primeira administração. A maioria (93,1%) dos indivíduos vacinados receberam a segunda dose 19 a 23 dias após a primeira dose. Está previsto o seguimento dos participantes até 24 meses após a Dose 2, para avaliações de segurança e eficácia contra a COVID-19. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 14 dias antes e depois da administração de uma vacina contra a gripe, para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 60 dias antes ou depois de receberem derivados sanguíneos/plasmáticos ou imunoglobulinas até ao final do estudo para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo.

A população para a análise do parâmetro primário de eficácia incluiu 36 621 participantes com idade igual ou superior a 12 anos (18 242 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 18 379 no grupo de placebo), sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda dose. Além disso, 134 participantes tinham entre 16 e 17 anos de idade (66 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 68 no grupo de placebo) e 1616 participantes tinham 75 anos de idade ou mais (804 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 812 no grupo de placebo).

Aquando da análise primária de eficácia, os participantes tinham sido seguidos para COVID-19 sintomática durante um total de 2214 pessoa-anos no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e durante um total de 2222 pessoa-anos no grupo de placebo.

Não houve diferenças clínicas significativas na eficácia global da vacina em participantes com risco de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbidades que aumentem o risco de COVID-19 grave (p. ex., asma, índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², doença pulmonar crônica, diabetes *mellitus*, hipertensão).

As informações sobre a eficácia da vacina estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção no período de 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias)

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *			
Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 18 198 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)^e
Todos os participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 a 64 anos de idade	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 anos de idade ou mais	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 a 74 anos de idade	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 anos de idade ou mais	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 [*Definição de caso: (pelo menos 1 de) febre, início ou agravamento de tosse, início ou agravamento de falta de ar, arrepios, início ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato, dor de garganta, diarreia ou vômitos.]

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 7 dias após receberem a última dose) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância. IC não ajustado para multiplicidade.

A eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 para a prevenção da primeira ocorrência de COVID-19 a partir do período de 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 94,6%

(intervalo de confiança de 95% de 89,6% a 97,6%) em participantes com idade igual ou superior a 16 anos, com ou sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2.

Além disso, análises de subgrupos do parâmetro de eficácia primária mostraram estimativas de pontos de eficácia semelhantes entre sexos, grupos étnicos, e participantes com comorbilidades associadas a um risco elevado de COVID-19 grave.

Foram efetuadas análises da eficácia atualizadas com casos adicionais de COVID-19 confirmados acumulados durante o seguimento controlado com placebo, em ocultação, representando um período de até 6 meses após a Dose 2 na população de eficácia.

A informação atualizada de eficácia da vacina está apresentada na Tabela 3.

Tabela 3. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2* antes dos 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias) durante o período de seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 20 998 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC^e)
Todos os participantes ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 a 64 anos de idade	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 anos de idade ou mais	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 a 74 anos de idade	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 anos de idade ou mais	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

- * Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.
- N = Número de participantes no grupo especificado.
 - n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
 - Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
 - n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
 - O intervalo de confiança (IC) de 95%, bilateral, para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
 - Incluiu casos confirmados em participantes com 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19; 16 no grupo do placebo.

Na análise da eficácia atualizada, a eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da primeira ocorrência de COVID-19, 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 91,1% (IC 95% de 88,8% a 93,0%) durante o período em que as variantes Wuhan/tipo selvagem e Alfa eram

as estirpes predominantes em circulação, em participantes na população de eficácia avaliável, com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Para além disso, as análises da eficácia atualizadas por subgrupo revelaram estimativas de eficácia pontuais semelhantes entre géneros, grupos étnicos, geografia e participantes com comorbilidades médicas e obesidade associadas a um elevado risco de COVID-19 grave.

Eficácia contra a COVID-19 grave

As análises da eficácia atualizadas referentes aos parâmetros de avaliação secundários de eficácia dão suporte a um benefício da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da COVID-19 grave.

Desde 13 de março de 2021, a eficácia da vacina contra a COVID-19 grave é apresentada apenas para participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 (Tabela 4), uma vez que as contagens de casos de COVID-19 em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foram as mesmas que nos participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2, tanto no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 como no do placebo.

Tabela 4. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 grave em participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2* com base na Food and Drug Administration (FDA)* após a Dose 1 ou a partir de 7 dias após a Dose 2 no seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 casos n1 ^a Tempo de vigilância (n2 ^b)	Placebo casos n1 ^a Tempo de vigilância (n2 ^b)	Eficácia da vacina % (95% IC ^c)
Após a Dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dias após a Dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Doença grave por COVID-19, conforme definição da FDA, é COVID-19 confirmada e presença de pelo menos 1 dos seguintes:

- Sinais clínicos em repouso indicativos de doença sistémica grave (frequência respiratória ≥ 30 ciclos por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 batimentos por minuto, saturação de oxigénio $\leq 93\%$ com ar ambiente e ao nível do mar, ou com uma razão de pressão parcial de oxigénio no sangue arterial para fração inspirada de oxigénio < 300 mmHg);
- Falência respiratória [definida como a necessidade de oxigénio de elevado fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)];
- Evidência de choque (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, pressão arterial diastólica < 60 mmHg ou necessidade de vasopressores);
- Disfunção renal, hepática ou neurológica aguda, significativa;
- Admissão numa unidade de cuidados intensivos;
- Morte.

a. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.

b. n2 = Número de participantes em risco de corresponderem ao parâmetro de avaliação.

c. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

d. Eficácia avaliada com base em toda a população (com intenção de tratar modificada) de eficácia disponível da Dose 1, a qual incluiu todos os participantes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose da intervenção em estudo.

e. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 vai desde a Dose 1 até ao final do período de vigilância.

- f. Eficácia avaliada com base na população de eficácia avaliável (7 Dias), a qual incluiu todos os participantes elegíveis aleatorizados que receberam todas as doses da intervenção em estudo, conforme aleatorizados na janela predefinida, não apresentam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.
- g. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

Eficácia e imunogenicidade em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise inicial do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (representando uma mediana da duração do seguimento de > 2 meses após a Dose 2) sem evidência de infecção prévia, não houve casos em 1005 participantes que receberam a vacina e 16 casos em 978 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 75,3; 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 18 casos em 1110 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 78,1; 100,0).

Foram realizadas análises da eficácia atualizadas com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos sem evidência de infecção prévia, não houve casos em 1 057 participantes que receberam a vacina e 28 casos em 1030 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 86,8; 100,0) durante o período em que a variante Alfa era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 30 casos em 1109 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 87,5; 100,0).

No Estudo 2, realizou-se, um mês após a segunda dose, uma análise dos títulos neutralizantes do SARS-CoV-2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes sem evidência serológica ou virológica de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até um mês após a segunda dose, comparando a resposta dos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (n = 190) com a resposta dos participantes com idade entre os 16 e 25 anos (n = 170).

O rácio dos títulos expressos em média geométrica (GMT) entre a faixa etária dos 12 aos 15 anos e a faixa etária dos 16 aos 25 anos foi de 1,76, com um IC bilateral 95% de 1,47 a 2,10. Deste modo, o critério de não inferioridade de 1,5 vezes foi satisfeito, uma vez que o limite inferior do IC bilateral de 95% para o rácio da média geométrica (GMR) foi de > 0,67.

Imunogenicidade em crianças com idade entre 5 e 11 (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após 2 doses

O Estudo 3 é um estudo de Fase 1/2/3, composto por uma porção aberta para identificação da dose da vacina (Fase 1) e uma porção multicêntrica, multinacional, aleatorizada, controlada por placebo salino e com ocultação do observador para determinação da eficácia (Fase 2/3) que inclui participantes com idade entre 5 e 11 anos. A maioria (94,4%) dos indivíduos vacinados aleatorizados recebeu a segunda dose 19 a 23 dias após a dose 1.

Os resultados descritivos da eficácia da vacina em crianças com idade entre 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 são apresentados na Tabela 5. Não foram observados casos de COVID-19, nem no grupo da vacina nem no grupo de placebo, nos participantes com evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Tabela 5. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2: Sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 – Fase 2/3 – População com eficácia avaliável de crianças com idade entre 5 e 11 anos

Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 em crianças com idade entre 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2*			
	Vacina de mRNA contra a COVID-19 10 µg/dose N^a=1305 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)
Crianças com idade entre 5 e 11 anos	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90.7 (67,7; 98,3)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.

Foi realizada uma análise da eficácia orientada por hipóteses pré-especificadas atualizada com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 3 em crianças com idade entre os 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia, houve 10 casos em 2703 participantes que receberam a vacina e 42 casos em 1348 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 88,2% (intervalo de confiança de 95% de 76,2; 94,7) durante o período em que a variante delta era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 12 casos nos 3018 participantes que receberam a vacina e 42 casos em 1511 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 85,7% (intervalo de confiança de 95% de 72,4; 93,2).

No Estudo 3, uma avaliação de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra o SARS-CoV-2 um mês após a Dose 2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes demonstrou efetividade através de *immunobridging* das respostas imunitárias comparando crianças com idades entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) na Fase 2/3 do Estudo 3 com os participantes com idade entre 16 e 25 anos na Fase 2/3 do Estudo 2 sem evidência serológica ou virológica de infecção prévia por SARS-CoV-2 até um mês após a Dose 2, cumprindo os critérios de *immunobridging* predefinidos, tanto para o rácio da média geométrica (GMR) como para a diferença nas taxas de resposta serológica, definindo-se resposta serológica como a obtenção de um aumento, pelo menos, 4 vezes superior nos NT50 contra o SARS-CoV-2 desde o início do estudo (antes da Dose 1).

O GMR dos NT50 contra o SARS-CoV-2 um mês após a Dose 2 em crianças com idade entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) em comparação com a dos jovens adultos com idade entre 16 e 25 anos foi de 1,04 (IC bilateral de 95%: 0,93; 1,18). Entre os participantes sem

evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 até um mês após a Dose 2, 99,2% das crianças com idade entre 5 e 11 anos e 99,2% dos participantes com idade entre 16 e 25 anos apresentavam uma resposta serológica um mês após a Dose 2. A diferença nas proporções de participantes que apresentaram uma resposta serológica entre os 2 grupos etários (crianças - adulto jovem) foi de 0,0% (IC bilateral de 95%: -2,0%; 2,2%). Esta informação é apresentada na Tabela 6.

Tabela 6. Resumo do rácio da média geométrica de 50% dos títulos neutralizantes e diferença em percentagens de participantes com resposta serológica – comparação entre crianças com idade entre 5 e 11 anos (Estudo 3) e participantes com idade entre 16 a 25 anos (Estudo 2) – participantes sem evidência de infecção até 1 mês após a Dose 2 – subconjunto de *immunobridging* – Fase 2/3 – população de imunogenicidade avaliável

		Vacina de mRNA contra a COVID-19		5 a 11 anos/ 16 a 25 anos	
		10 µg/dose 5 a 11 anos N ^a =264	30 µg/dose 16 a 25 anos N ^a =253		
	Ponto temporal ^b	GMT ^c (95% IC)	GMT ^c (95% IC ^c)	GMR ^d (95% IC ^d)	Satisfaz objetivo de <i>immunobridging</i> ^e (S/N)
Média geométrica de 50% dos títulos neutralizante s ^f (GMT ^c)	1 mês após a Dose 2	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	S
	Ponto temporal ^b	n ^g (%) (95% IC ^h)	n ^g (%) (95% IC ^h)	Diferença% ⁱ (95% IC ^j)	Satisfaz objetivo de <i>immunobridging</i> ^k (S/N)
Taxa de resposta serológica (%) para 50% dos títulos neutralizante s ^f	1 mês após a Dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	S

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave -; S/N = sim/não

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (colheita de sangue até 1 mês após a Dose 2) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 (ou seja, anticorpos com N ligante [soro] negativos na visita da Dose 1 e 1 mês após a Dose 2, vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT [exsudado nasal] nas Visitas da Dose 1 e 2 e com NAAT [exsudado nasal] negativo em qualquer visita não programada no período até 1 mês após a colheita de sangue da Dose 2) e que não tinha história clínica de COVID-19.

Nota: A resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo (antes da Dose 1). Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado $\geq 4 \times$ LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados antes da vacinação e um mês após a Dose 2. Estes valores são também os denominadores utilizados nos cálculos percentuais das taxas de resposta serológica.
- Calendário especificado no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- GMT e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados do ensaio inferiores ao LLOQ foram definidos para $0,5 \times$ LLOQ.

- d. GMR e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando a diferença média dos logaritmos dos títulos (idade entre 5 e 11 anos menos idade entre 16 e 25 anos) e o IC correspondente (com base na distribuição *t* de Student).
- e. É declarado *immunobridging* baseada no GMT se o limite inferior do IC bilateral de 95% para o GMR for superior a 0,67 e a estimativa de ponto do GMR for $\geq 0,8$.
- f. Os NT50 contra o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus repórter fluorescente derivado da estirpe USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra de NT50 é definida como a diluição recíproca do soro em que 50% do vírus é neutralizado.
- g. n = Número de participantes com resposta serológica baseada nos NT50 um mês após a Dose 2.
- h. IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.
- i. Diferença nas proporções, expressa em percentagem (idade entre 5 e 11 anos menos idade entre 16 e 25 anos).
- j. IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen para a diferença de proporções, expressa em percentagem.
- k. É declarado *immunobridging* baseada na taxa de resposta serológica se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença de resposta serológica for superior a -10,0%.

Imunogenicidade em crianças com idade entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após uma dose de reforço Foi administrada uma dose de reforço de Comirnaty a 401 participantes selecionados aleatoriamente no Estudo 3. A efetividade de uma dose de reforço na faixa etária dos 5 aos 11 anos foi deduzida a partir da imunogenicidade. A respetiva imunogenicidade foi avaliada através dos NT50 contra a estirpe de referência do SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). As análises dos NT50 1 mês a dose de reforço comparativamente a antes da dose de reforço demonstrou um aumento substancial dos GMT em indivíduos dos 5 aos 11 anos de idade sem evidências serológicas ou virológicas de infeção anterior pelo SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 2 e a dose de reforço. Esta análise está resumida na Tabela 7.

Tabela 7. Resumo da média geométrica dos títulos – NT50 – participantes sem evidências de infeção – Fase 2/3 – conjunto de imunogenicidade – idade entre 5 e 11 anos – população de imunogenicidade avaliável

	Ponto temporal da colheita ^a		
	1 mês após a dose de reforço (n ^b =67)	1 mês após a Dose 2 (n ^b =96)	1 mês após a dose de reforço/ 1 mês após a Dose 2
Ensaio	GMT ^c (IC 95% ^c)	GMT ^c (IC 95% ^c)	GMR ^d (IC 95% ^d)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253;9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- a. Calendário especificado no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- b. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado no referido ponto tempo de dose/colheita.
- c. GMT e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados do ensaio inferiores ao LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando a diferença média dos logaritmos dos títulos (1 mês após a dose de reforço menos 1 mês após a Dose 2) e o IC correspondente (com base na distribuição *t* de Student).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Comirnaty em todos os subgrupos da população pediátrica para a prevenção da COVID-19 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento.

Toxicidade geral

Os ratos que receberam Comirnaty por via intramuscular (3 doses humanas totais uma vez por semana, gerando níveis relativamente superiores nos ratos devido às diferenças de peso corporal) demonstraram algum edema e eritema no local de injeção e aumento dos leucócitos (incluindo basófilos e eosinófilos) o que é consistente com uma resposta inflamatória, bem como vacuolização dos hepatócitos na tríade portal sem evidência de lesão hepática. Todos os efeitos foram reversíveis.

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade nem de carcinogenicidade. Não se espera que os componentes da vacina (lípidos e mRNA) tenham potencial genotóxico.

Toxicidade reprodutiva

A toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento foram investigadas em ratos num estudo combinado de fertilidade e de toxicidade para o desenvolvimento em que os ratos-fêmea receberam Comirnaty por via intramuscular antes do acasalamento e durante a gestação (tendo recebido 4 doses humanas completas, que geram níveis relativamente superiores nos ratos devido a diferenças de peso corporal, entre o dia 21 antes do acasalamento e o dia 20 de gestação). As respostas de anticorpos neutralizantes do vírus SARS-CoV-2 estiveram presentes em fêmeas desde antes do acasalamento até ao final do estudo, no dia 21 pós-natal, bem como nos fetos e na ninhada. Não houve efeitos relacionados com a vacinação na fertilidade feminina, na gravidez, ou no desenvolvimento embrionário-fetal ou no desenvolvimento da ninhada. Não existem dados sobre Comirnaty relativamente à transferência transplacentária da vacina ou excreção no leite.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

((4-hidroxibutil)azanodii)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)

1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)

Colesterol

Sacarose

Trometamol

Cloridrato de trometamol

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto aqueles indicados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

Frasco para injetáveis congelado

2 anos se conservado a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após a receção

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 4 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frasco para injetáveis descongelado

10 semanas de conservação e transporte a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 2 anos.

- Ao mover a vacina para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, o prazo de validade atualizado tem de ser escrito na embalagem exterior e a vacina deve ser utilizada ou eliminada até ao prazo de validade atualizado. O prazo de validade original deve ser riscado.
- Se a vacina for recebida a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, deve ser conservada a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Verifique se o prazo de validade na embalagem exterior foi atualizado para refletir o prazo de validade em refrigeração e se o prazo de validade original foi riscado.

Antes da utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados por um período de até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.

Gestão dos desvios de temperatura durante a conservação em refrigeração

Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis por abrir permanece estável durante um período máximo de:

- 10 semanas quando conservado a temperaturas entre -2 °C e 2 °C e durante o período de conservação de 10 semanas a temperaturas entre 2 °C e 8 °C.
- Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis pode ser conservado durante um total de 24 horas a temperaturas entre 8 °C e 30 °C, incluindo as primeiras 12 horas após a primeira punção

Esta informação destina-se a orientar os profissionais de saúde apenas em caso de desvios temporários de temperatura.

Medicamento diluído

A estabilidade química e física foi demonstrada durante 12 horas a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C após diluição com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), incluindo até 6 horas para o tempo de transporte. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar num congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Durante a conservação, minimizar a exposição à luz ambiente e evitar a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta.

Condições de conservação do medicamento após descongelamento e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1,3 ml de concentrado para dispersão num frasco para injetáveis multidose transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha (borracha de bromobutilo sintética) e tampa laranja de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio. Cada frasco para injetáveis contém 10 doses, ver secção 6.6.

Embalagens: 10 frascos para injetáveis ou 195 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico laranja** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty 10 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável** (crianças dos 5 aos 11 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar; uma embalagem de 10 frascos para injetáveis pode demorar 4 horas a descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes da utilização.
- Ao mover o medicamento para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um total de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Diluição

- Aguarde que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente e inverta suavemente o frasco para injetáveis 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas e opacas de cor branca a esbranquiçada.
- A vacina descongelada tem de ser diluída no frasco para injetáveis de origem com **1,3 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)**, utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 e técnica asséptica.
- Iguale a pressão do frasco para injetáveis antes de retirar a agulha da rolha de borracha do frasco para injetáveis, retirando 1,3 ml de ar para dentro da seringa de diluição vazia.
- Inverta suavemente 10 vezes a dispersão diluída. Não agite.
- A vacina diluída tem de apresentar-se como uma dispersão de cor branca a esbranquiçada, sem

partículas visíveis. Não utilize a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.

- Os frascos para injetáveis diluídos devem ser marcados com a **data e hora de eliminação** apropriadas.
- **Após a diluição**, conservar entre 2 °C a 30 °C e utilizar num período de **12 horas**.
- Não congelar nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

Preparação das doses de 0,2 ml

- Após a diluição, o frasco para injetáveis contém 2,6 ml, a partir dos quais é possível extrair 10 doses de 0,2 ml.
- Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
- Retire 0,2 ml de Comirnaty para crianças com idade entre 5 e 11 anos. Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair dez doses de um único frasco para injetáveis.
- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a diluição.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1528/004
EU/1/20/1528/005

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de dezembro de 2020
Data da última renovação: 10 de outubro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Comirnaty 3 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Frasco para injetáveis multidose com uma tampa castanho-avermelhado que tem de ser diluído antes da utilização.

Um frasco para injetáveis (0,4 ml) contém 10 doses de 0,2 ml após a diluição, ver secções 4.2 e 6.6.

Uma dose (0,2 ml) contém 3 microgramas de tozinamerano, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado, incorporados em nanopartículas lipídicas).

Tozinamerano é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para dispersão injetável (concentrado estéril).

A vacina é uma dispersão congelada de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Comirnaty 3 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável é indicado para a imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em lactentes e crianças com idade entre os 6 meses e 4 anos.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Lactentes e crianças com idade entre os 6 meses e 4 anos sem antecedentes de conclusão de um esquema primário contra a COVID-19 ou sem infeção prévia pelo SARS-CoV-2

Comirnaty 3 microgramas/dose é administrado por via intramuscular após a diluição num esquema de vacinação primário de 3 doses (0,2 ml cada). Recomenda-se que a segunda dose seja administrada 3 semanas após a primeira dose, seguido por uma terceira dose administrada, pelo menos, 8 semanas após a segunda dose (ver secções 4.4 e 5.1).

Se a criança completar 5 anos de idade entre as doses do esquema primário, deve concluir o esquema primário com o mesmo nível de dose de 3 microgramas.

Lactentes e crianças com idade entre os 6 meses e 4 anos com antecedentes de conclusão de um esquema primário contra a COVID-19 ou infecção prévia pelo SARS-CoV-2

Comirnaty 3 microgramas/dose é administrado por via intramuscular após a diluição sob a forma de uma dose única de 0,2 ml para lactentes e crianças com idade entre os 6 meses e 4 anos.

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Gravemente imunocomprometidos com idade entre os 6 meses e 4 anos

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos, de acordo com as recomendações nacionais (ver secção 4.4).

Intercambialidade

O primeiro esquema poderá consistir de Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ou Comirnaty Omicron XBB.1.5 (ou uma associação), mas sem exceder o número total de doses necessárias para o esquema primário. O esquema primário deve ser administrado apenas uma vez.

A intercambialidade de Comirnaty com vacinas contra a COVID-19 de outros fabricantes não foi estabelecida.

População pediátrica

Existem formulações pediátricas disponíveis para crianças com idades entre os 5 e 11 anos. Para mais informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de outras formulações.

A segurança e eficácia da vacina em lactentes com menos de 6 meses de idade não foram ainda estabelecidas.

Modo de administração

Comirnaty 3 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável deve ser administrado por via intramuscular após a diluição (ver secção 6.6).

Após a diluição, os frascos para injetáveis de Comirnaty contêm 10 doses de 0,2 ml de vacina. Para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis, devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis. Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Não junte o excesso de vacina de vários frascos para injetáveis.

Em lactentes dos 6 a menos de 12 meses de idade, o local de injeção recomendado é a face anterolateral da coxa. Em indivíduos com idade igual ou superior a 1 ano, o local de injeção recomendado é a face anterolateral da coxa ou o músculo deltoide.

Não injete a vacina por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

A vacina não deve ser misturada na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.

Para precauções antes da administração da vacina, ver a secção 4.4.

Para instruções de descongelamento, manuseamento e eliminação da vacina, ver a secção 6.6.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados acontecimentos de anafilaxia. Deve estar imediatamente disponível tratamento médico e supervisão na eventualidade de uma reação anafilática após a administração da vacina.

Recomenda-se uma observação atenta durante, pelo menos, 15 minutos após a vacinação. Não deve administrar-se uma dose subsequente da vacina a indivíduos que apresentaram anafilaxia aquando da dose anterior de Comirnaty.

Miocardite e pericardite

Existe um risco acrescido de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty. Estas doenças podem desenvolver-se em apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino (ver secção 4.8). Os dados disponíveis indicam que a maior parte dos casos recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais.

Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de miocardite e pericardite. Os indivíduos vacinados (incluindo pais ou cuidadores) devem ser instruídos a procurar assistência médica imediata caso desenvolvam sintomas indicativos de miocardite ou pericardite, tais como dor no peito (aguda e persistente), falta de ar ou palpitações após a vacinação.

Os profissionais de saúde devem consultar orientações disponíveis e/ou especialistas nesta área para diagnosticar e tratar esta doença.

Reações relacionadas com ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reação vasovagal (síncope), hiperventilação, ou reações relacionadas com stress (p. ex., tonturas, palpitações, aumento da frequência cardíaca, alterações na tensão arterial, parestesia, hipostesia e sudção), associadas ao processo de vacinação em si. As reações relacionadas com stress são temporárias e resolvem-se por si. Os indivíduos devem ser aconselhados a comunicarem quaisquer sintomas à pessoa que administra a vacina para sua avaliação. É importante que sejam tomadas precauções para evitar lesões causadas por desmaio.

Comorbilidades

A vacinação deve ser adiada em indivíduos que apresentem doença febril aguda grave ou infeção aguda. A presença de uma infeção ligeira e/ou febre baixa não deve causar o adiamento da vacinação.

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

Tal como em outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos que estejam a receber tratamento anticoagulante ou que apresentem trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação (tal como hemofilia) dado que pode ocorrer hemorragia ou hematoma após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia e a segurança da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles a receber tratamento imunossupressor. A eficácia de Comirnaty pode ser inferior em indivíduos imunocomprometidos.

Duração da proteção

Desconhece-se a duração da proteção proporcionada pela vacina, estando esta ainda a ser determinada por ensaios clínicos em curso.

Limitações da eficácia da vacina

Tal como em qualquer vacina, é possível que a vacinação com Comirnaty não proteja todos os indivíduos que recebam a vacina. É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos até 7 dias após a sua vacinação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A administração concomitante de Comirnaty com outras vacinas não foi estudada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Comirnaty 3 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável não se destina a indivíduos com mais de 5 anos de idade.

Para obter pormenores sobre a utilização em indivíduos com mais de 5 anos de idade, queira consultar o Resumo das Características do Medicamento de outras formulações.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

Os efeitos de Comirnaty sobre a capacidade de conduzir, andar de bicicleta e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Lactentes com idade entre os 6 e 23 meses – após 3 doses

Numa análise do Estudo 3 (Fase 2/3), 1776 lactentes (1178 receberam Comirnaty 3 µg e 598 receberam placebo) tinham idade entre os 6 e 23 meses. Com base em dados do período de seguimento em ocultação, controlado por placebo até à data de *cutoff* de 29 de abril de 2022, 570 lactentes com idade entre os 6 e 23 meses que receberam um esquema primário com 3 doses (386 receberam Comirnaty 3 µg e 184 receberam placebo) foram acompanhados durante uma mediana de 1,3 meses após a terceira dose.

As reações adversas mais frequentes em lactentes com idade entre os 6 e 23 meses após terem recebido qualquer uma das doses do esquema primário incluíram irritabilidade (> 60%), sonolência (> 40%), diminuição do apetite (> 30%), sensibilidade no local de injeção (> 20%), vermelhidão no local de injeção e febre (> 10%).

Crianças com idade entre os 2 e 4 anos de idade – após 3 doses

Numa análise do Estudo 3 (Fase 2/3), 2750 crianças (1835 receberam Comirnaty 3 µg e 915 receberam placebo) tinham idade entre os 2 e 4 anos. Com base em dados do período de seguimento em ocultação, controlado por placebo até à data de *cutoff* de 29 de abril de 2022, 886 crianças com idade entre os 2 e 4 anos que receberam um esquema primário com 3 doses (606 receberam Comirnaty 3 µg e 280 receberam placebo) foram acompanhadas durante uma mediana de 1,4 meses após a terceira dose.

As reações adversas mais frequentes em crianças com idade entre os 2 e 4 anos após terem recebido qualquer uma das doses do esquema primário incluíram dor no local de injeção e fadiga (> 40%), vermelhidão no local de injeção e febre (> 10%).

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos de idade (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após 2 doses

No Estudo 3, um total de 3109 crianças com idade entre os 5 a 11 anos receberam, pelo menos, uma dose de Comirnaty 10 µg e um total de 1538 crianças com idade entre os 5 e 11 anos receberam placebo. No momento da análise da Fase 2/3 do Estudo 3 com dados até à data de corte de 20 de maio de 2022, 2206 crianças (1481 receberam Comirnaty 10 µg e 725 receberam placebo) foram acompanhadas durante ≥ 4 meses após a segunda dose no período de seguimento controlado por placebo em ocultação. A avaliação da segurança no Estudo 3 está em curso.

O perfil global de segurança de Comirnaty em participantes com idade entre os 5 e 11 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes em crianças com idade entre os 5 e 11 anos após terem recebido 2 doses foram dor no local de injeção (> 80%), fadiga (> 50%), cefaleia (> 30%), rubor e tumefação no local de injeção (≥ 20%), mialgia, arrepios e diarreia (> 10%).

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após a dose de reforço

Num subconjunto do Estudo 3, um total de 401 crianças com idade entre os 5 e 11 anos receberam uma dose de reforço de Comirnaty 10 µg, pelo menos, 5 meses (intervalo de 5 a 9 meses) após completarem o esquema primário. A análise do subconjunto da Fase 2/3 do Estudo 3 baseia-se em dados até à data de *cutoff* de 22 de março de 2022 (mediana do tempo de seguimento de 1,3 meses).

O perfil global de segurança para a dose de reforço foi semelhante ao observado após o esquema primário. As reações adversas mais frequentes em crianças com idade entre os 5 e 11 anos foram dor no local de injeção (> 70%), fadiga (> 40%), cefaleia (> 30%), mialgia, arrepios, rubor e tumefação no local de injeção (> 10%).

Adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise do seguimento da segurança de longa duração do Estudo 2, 2260 adolescentes (1131 que receberam Comirnaty e 1129 que receberam placebo) tinham entre 12 e 15 anos de idade. Destes, 1559 adolescentes (786 que receberam Comirnaty e 773 que receberam placebo) foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose.

O perfil global de segurança de Comirnaty em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes nos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que receberam 2 doses, foram: dor no local da injeção (> 90%), fadiga e cefaleia (> 70%), mialgia e arrepios (> 40%), artralgia e pirexia (> 20%).

Participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

No Estudo 2, um total de 22 026 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam, pelo menos, 1 dose de Comirnaty 30 µg e um total de 22 021 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam placebo (incluindo 138 e 145 adolescentes com 16 e 17 anos de idade nos grupos da vacina e de placebo, respetivamente). Um total de 20 519 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam 2 doses de Comirnaty.

No momento da análise do Estudo 2, com data de fecho de dados de 13 de março de 2021 para o período de seguimento controlado com placebo, em ocultação, até às datas de desocultação dos participantes, um total de 25 651 (58,2%) participantes (13 031 participantes que receberam Comirnaty e 12 620 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 16 anos, foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose. Esta análise incluiu um total de 15 111 participantes (7704 participantes que receberam Comirnaty e 7407 participantes que receberam

placebo) com idade entre os 16 e os 55 anos, e um total de 10 540 participantes (5327 participantes que receberam Comirnaty e 5213 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 56 anos.

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam 2 doses, foram dor no local de injeção (>80%), fadiga (>60%), cefaleias (>50%), mialgia (>40%), arrepios (>30%), artralgia (>20%), pirexia e tumefação no local de injeção (>10%). Geralmente, foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação. Uma frequência ligeiramente inferior de reatogenicidade foi associada à idade mais avançada.

O perfil de segurança em 545 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam Comirnaty e que eram seropositivos para o vírus SARS-CoV-2 no início do estudo foi semelhante ao observado na população em geral.

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após a dose de reforço

Um subconjunto de participantes do Estudo 2 de Fase 2/3, com 306 adultos, com idade entre os 18 e 55 anos, que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty, aproximadamente, 6 meses (intervalo de 4,8 a 8,0 meses) depois de receberem a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 8,3 meses (intervalo de 1,1 a 8,5 meses) e 301 participantes foram seguidos durante ≥ 6 meses após a dose de reforço até à data de *cutoff* dos dados (22 de novembro de 2021).

O perfil global de segurança da dose de reforço foi semelhante ao que foi observado após 2 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade entre os 18 e 55 anos foram dor no local de injeção (> 80%), fadiga (> 60%), cefaleia (> 40%), mialgia (> 30%), arrepios e artralgia (> 20%).

No Estudo 4, um estudo controlado por placebo sobre a dose de reforço, participantes com idade igual ou superior a 16 anos do Estudo 2 receberam uma dose de reforço de Comirnaty (5081 participantes), ou placebo (5044 participantes), pelo menos, 6 meses após a segunda dose de Comirnaty. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 2,8 meses (intervalo de 0,3 a 7,5 meses) após a dose de reforço no período de seguimento em ocultação controlado por placebo até à data de fecho de dados (8 de fevereiro de 2022). Destes, 1281 participantes (895 com Comirnaty e 386 com placebo) foram seguidos durante ≥ 4 meses após a dose de reforço de Comirnaty. Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Um subconjunto de participantes do estudo 2 de Fase 2/3 composto por 825 adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty cerca de 11,2 meses (intervalo de 6,3 a 20,1 meses) após terem recebido a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 9,5 meses (intervalo de 1,5 a 10,7 meses) com base em dados até à data de *cutoff* (3 de novembro de 2022). Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Dose de reforço após o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada

Não foram identificadas quaisquer questões novas de segurança em 5 estudos independentes sobre a utilização de uma dose de reforço de Comirnaty em indivíduos que tinham completado o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada (dose de reforço heteróloga) (ver secção 5.1).

Lista tabelada de reações adversas em estudos clínicos e experiência pós-comercialização em indivíduos com idade igual ou superior a 6 meses

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão indicadas em baixo de acordo com as seguintes categorias de frequência: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10\ 000$),

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty e experiência pós-comercialização em indivíduos com idade igual ou superior a 6 meses

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Linfadenopatia ^a
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Reações de hipersensibilidade (p. ex., erupção cutânea ⁱ , prurido, urticária, angioedema ^b)
	Desconhecido	Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Diminuição do apetite ^j
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Irritabilidade ^k
	Pouco frequentes	Insônia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias, sonolência ^k
	Pouco frequentes	Tonturas ^d ; letargia
	Raros	Paralisia facial periférica aguda ^c
	Desconhecido	Parestesia ^d ; hipostesia ^d
Cardiopatias	Muito raros	Miocardite ^d ; pericardite ^d
Afeções gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia ^d
	Frequentes	Náuseas; vômitos ^d
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Hiperidrose; suores noturnos
	Desconhecido	Eritema multiforme ^d
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia; mialgia
	Pouco frequentes	Dor nas extremidades ^e
Doenças do sistema reprodutor e da mama	Desconhecido	Fluxo menstrual abundante ^l
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor no local de injeção, sensibilidade no local de injeção ^k , fadiga; arrepios; pirexia ^f ; tumefação no local de injeção
	Frequentes	Rubor no local de injeção ^h
	Pouco frequentes	Astenia; mal-estar geral; prurido no local de injeção
	Desconhecido	Edema extenso do membro vacinado ^d ; edema facial ^g

- a. Em participantes com idade igual ou superior a 5 anos, foi observada um frequência superior de linfadenopatia após uma dose de reforço ($\leq 2,8\%$) do que após doses primárias ($\leq 0,9\%$) da vacina.
- b. A categoria de frequência para angioedema foi raros.
- c. Durante o período de seguimento de segurança do ensaio clínico e até 14 de novembro de 2020, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda no grupo de placebo.
- d. Reação adversa determinada após a autorização.
- e. Refere-se ao braço vacinado.
- f. Observou-se uma maior frequência de pirexia após a segunda dose em comparação com a primeira dose.
- g. Na fase de pós-comercialização foi notificado edema facial em pessoas vacinadas com história de preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis.
- h. Rubor do local de injeção ocorreu com maior frequência (muito frequente) em participantes com idade entre os 6 meses e 11 anos.
- i. A categoria de frequência para erupção cutânea foi “frequentes” em participantes com idade entre os 6 e 23 meses.
- j. A categoria de frequência para diminuição do apetite foi “muito frequentes” em participantes com idade entre os 6 e 23 meses.
- k. A irritabilidade, sensibilidade no local de injeção e sonolência dizem respeito a participantes com idade entre os 6 e 23 meses.
- l. A maioria dos casos parece de natureza não grave e temporária.

Descrição de reações adversas selecionadas

Miocardite e pericardite

O risco acrescido de miocardite após a vacinação com Comirnaty é mais elevado em jovens do sexo masculino (ver secção 4.4).

Dois grandes estudos farmacoepidemiológicos europeus avaliaram o risco acrescido em jovens do sexo masculino após a segunda dose de Comirnaty. Um estudo demonstrou que, num período de 7 dias após a segunda dose, ocorreram cerca de mais 0,265 (IC de 95%: 0,255 - 0,275) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 12 e os 29 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas. Noutro estudo, num período de 28 dias após a segunda dose, registaram-se mais 0,56 (IC de 95%: 0,37 - 0,74) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 16 e os 24 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas.

Dados limitados indicam que o risco de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty em crianças com idade entre os 5 e 11 anos parece ser inferior do que entre os 12 e os 17 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e que incluam o número de lote se disponível.

4.9 Sobredosagem

Estão disponíveis dados sobre a sobredosagem de 52 participantes incluídos no ensaio clínico que, devido a um erro na diluição, receberam 58 microgramas de Comirnaty. Os indivíduos vacinados não apresentaram qualquer aumento na reatogenicidade ou reações adversas.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização dos sinais vitais e o possível tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas virais, código ATC: J07BN01

Mecanismo de ação

O RNA mensageiro com nucleósido modificado em Comirnaty está formulado em nanopartículas lipídicas, permitindo que o RNA não replicante entre nas células hospedeiras, com consequente expressão transitória direta do antígeno S do vírus SARS-CoV-2. O mRNA codifica a proteína S (*Spike*) integral ligada à membrana, com duas mutações pontuais na hélice central. A mutação destes dois aminoácidos para a prolina bloqueia a proteína S (*Spike*) numa conformação pré-fusão antígenicamente preferida. A vacina induz respostas de imunidade mediada por células e anticorpos neutralizantes contra o antígeno S (*Spike*), o que pode contribuir para a proteção contra a COVID-19.

Eficácia

O Estudo 2 é um estudo de Fase 1/2/3 multicêntrico, multinacional, aleatorizado, controlado por placebo, com ocultação do observador, para seleção de vacina-candidata, e determinação da dose e eficácia com participantes de idade igual ou superior a 12 anos. A aleatorização foi estratificada por

idade: 12 a 15 anos de idade, 16 a 55 anos de idade, ou idade igual ou superior a 56 anos, com um mínimo de 40% dos participantes no estrato ≥ 56 anos. O estudo excluiu participantes imunocomprometidos e que tinham diagnóstico clínico ou microbiológico prévio de COVID-19. Foram incluídos participantes com doença preexistente estável, definida como doença que não necessitou de alteração significativa no tratamento ou hospitalização por agravamento da doença durante as 6 semanas anteriores à inclusão, bem como participantes com infecção estável conhecida com o vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite C (VHC) ou vírus da hepatite B (VHB).

Eficácia em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

Na Fase 2/3 do Estudo 2, com base nos dados acumulados até 14 de novembro de 2020, foram aleatorizados aproximadamente 44 000 participantes num rácio 1:1 para receber 2 doses da Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. As análises de eficácia incluíram participantes que tinham recebido a segunda dose no prazo de 19 a 42 dias após a primeira administração. A maioria (93,1%) dos indivíduos vacinados receberam a segunda dose 19 a 23 dias após a primeira dose. Está previsto o seguimento dos participantes até 24 meses após a Dose 2, para avaliações de segurança e eficácia contra a COVID-19. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 14 dias antes e depois da administração de uma vacina contra a gripe, para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 60 dias antes ou depois de receberem derivados sanguíneos/plasmáticos ou imunoglobulinas até ao final do estudo para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo.

A população para a análise do parâmetro primário de eficácia incluiu 36 621 participantes com idade igual ou superior a 12 anos (18 242 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 18 379 no grupo de placebo), sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda dose. Além disso, 134 participantes tinham entre 16 e 17 anos de idade (66 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 68 no grupo de placebo) e 1616 participantes tinham 75 anos de idade ou mais (804 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 812 no grupo de placebo).

Aquando da análise primária de eficácia, os participantes tinham sido seguidos para COVID-19 sintomática durante um total de 2214 pessoa-anos no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e durante um total de 2222 pessoa-anos no grupo de placebo.

Não houve diferenças clínicas significativas na eficácia global da vacina em participantes com risco de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbidades que aumentem o risco de COVID-19 grave (p. ex., asma, índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², doença pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensão).

As informações sobre a eficácia da vacina estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção no período de 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias)

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *			
Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 18 198 casos n^{1b} Tempo de vigilância^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18 325 casos n^{1b} Tempo de vigilância^c (n^{2d})	Eficácia da vacina % (95% IC)^e
Todos os participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 a 64 anos de idade	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)

65 anos de idade ou mais	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 a 74 anos de idade	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 anos de idade ou mais	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 [*Definição de caso: (pelo menos 1 de) febre, início ou agravamento de tosse, início ou agravamento de falta de ar, arrepios, início ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato, dor de garganta, diarreia ou vômitos.]

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 7 dias após receberem a última dose) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância. IC não ajustado para multiplicidade.

A eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 para a prevenção da primeira ocorrência de COVID-19 a partir do período de 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 94,6% (intervalo de confiança de 95% de 89,6% a 97,6%) em participantes com idade igual ou superior a 16 anos, com ou sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2.

Além disso, análises de subgrupos do parâmetro de eficácia primária mostraram estimativas de pontos de eficácia semelhantes entre sexos, grupos étnicos, e participantes com comorbilidades associadas a um risco elevado de COVID-19 grave.

Foram efetuadas análises da eficácia atualizadas com casos adicionais de COVID-19 confirmados acumulados durante o seguimento controlado com placebo, em ocultação, representando um período de até 6 meses após a Dose 2 na população de eficácia.

A informação atualizada de eficácia da vacina está apresentada na Tabela 3.

Tabela 3. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2* antes dos 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias) durante o período de seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N ^a = 20 998 casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Eficácia da vacina % (95% IC ^e)
Todos os participantes ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 a 64 anos de idade	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 anos de idade ou mais	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)

65 a 74 anos de idade	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 anos de idade ou mais	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

- * Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.
- N = Número de participantes no grupo especificado.
 - n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
 - Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
 - n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
 - O intervalo de confiança (IC) de 95%, bilateral, para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
 - Incluiu casos confirmados em participantes com 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19; 16 no grupo do placebo.

Na análise da eficácia atualizada, a eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da primeira ocorrência de COVID-19, 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 91,1% (IC 95% de 88,8% a 93,0%) durante o período em que as variantes Wuhan/tipo selvagem e Alfa eram as estirpes predominantes em circulação, em participantes na população de eficácia avaliável, com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Para além disso, as análises da eficácia atualizadas por subgrupo revelaram estimativas de eficácia pontuais semelhantes entre géneros, grupos étnicos, geografia e participantes com comorbilidades médicas e obesidade associadas a um elevado risco de COVID-19 grave.

Eficácia contra a COVID-19 grave

As análises da eficácia atualizadas referentes aos parâmetros de avaliação secundários de eficácia dão suporte a um benefício da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da COVID-19 grave.

Desde 13 de março de 2021, a eficácia da vacina contra a COVID-19 grave é apresentada apenas para participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 (Tabela 4), uma vez que as contagens de casos de COVID-19 em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foram as mesmas que nos participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2, tanto no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 como no do placebo.

Tabela 4. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 grave em participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2* com base na *Food and Drug Administration* (FDA)* após a Dose 1 ou a partir de 7 dias após a Dose 2 no seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 casos n1 ^a Tempo de vigilância (n2 ^b)	Placebo casos n1 ^a Tempo de vigilância (n2 ^b)	Eficácia da vacina % (95% IC ^c)
Após a Dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dias após a Dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Doença grave por COVID-19, conforme definição da FDA, é COVID-19 confirmada e presença de pelo menos 1 dos seguintes:

- Sinais clínicos em repouso indicativos de doença sistêmica grave (frequência respiratória ≥ 30 ciclos por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 batimentos por minuto, saturação de oxigênio $\leq 93\%$ com ar ambiente e ao nível do mar, ou com uma razão de pressão parcial de oxigênio no sangue arterial para fração inspirada de oxigênio < 300 mmHg);
 - Falência respiratória [definida como a necessidade de oxigênio de elevado fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)];
 - Evidência de choque (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, pressão arterial diastólica < 60 mmHg ou necessidade de vasopressores);
 - Disfunção renal, hepática ou neurológica aguda, significativa;
 - Admissão numa unidade de cuidados intensivos;
 - Morte.
- a. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- b. n2 = Número de participantes em risco de corresponderem ao parâmetro de avaliação.
- c. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- d. Eficácia avaliada com base em toda a população (com intenção de tratar modificada) de eficácia disponível da Dose 1, a qual incluiu todos os participantes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose da intervenção em estudo.
- e. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 vai desde a Dose 1 até ao final do período de vigilância.
- f. Eficácia avaliada com base na população de eficácia avaliável (7 Dias), a qual incluiu todos os participantes elegíveis aleatorizados que receberam todas as doses da intervenção em estudo, conforme aleatorizados na janela predefinida, não apresentam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.
- g. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

Eficácia e imunogenicidade em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise inicial do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (representando uma mediana da duração do seguimento de > 2 meses após a Dose 2) sem evidência de infeção prévia, não houve casos em 1005 participantes que receberam a vacina e 16 casos em 978 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 75,3; 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 18 casos em 1110 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 78,1; 100,0).

Foram realizadas análises da eficácia atualizadas com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos sem evidência de infeção prévia, não houve casos em 1057 participantes que receberam a vacina e 28 casos em 1030 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 86,8; 100,0) durante o período em que a variante Alfa era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 30 casos em 1109 participantes que receberam placebo.

Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 87,5; 100,0).

No Estudo 2, realizou-se, um mês após a segunda dose, uma análise dos títulos neutralizantes do SARS-CoV-2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes sem evidência serológica ou virológica de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até um mês após a segunda dose, comparando a resposta dos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (n = 190) com a resposta dos participantes com idade entre os 16 e 25 anos (n = 170).

O rácio dos títulos expressos em média geométrica (GMT) entre a faixa etária dos 12 aos 15 anos e a faixa etária dos 16 aos 25 anos foi de 1,76, com um IC bilateral 95% de 1,47 a 2,10. Deste modo, o critério de não inferioridade de 1,5 vezes foi satisfeito, uma vez que o limite inferior do IC bilateral de 95% para o rácio da média geométrica (GMR) foi de > 0,67.

Imunogenicidade em crianças com idade entre 5 e 11 (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após 2 doses

O Estudo 3 é um estudo de Fase 1/2/3, composto por uma porção aberta para identificação da dose da vacina (Fase 1) e uma porção multicêntrica, multinacional, aleatorizada, controlada por placebo salino e com ocultação do observador para determinação da eficácia (Fase 2/3) que inclui participantes com idade entre 5 e 11 anos. A maioria (94,4%) dos indivíduos vacinados aleatorizados recebeu a segunda dose 19 a 23 dias após a dose 1.

Os resultados descritivos da eficácia da vacina em crianças com idade entre 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 são apresentados na Tabela 5. Não foram observados casos de COVID-19, nem no grupo da vacina nem no grupo de placebo, nos participantes com evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Tabela 5. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2: Sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 – Fase 2/3 – População com eficácia avaliável de crianças com idade entre 5 e 11 anos

Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 em crianças com idade entre 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2*			
	Vacina de mRNA contra a COVID-19 10 µg/dose N^a=1305 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)
Crianças com idade entre 5 e 11 anos	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90.7 (67,7; 98,3)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.

Foi realizada uma análise da eficácia orientada por hipóteses pré-especificadas atualizada com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 3 em crianças com idade entre os 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia, houve 10 casos em 2703 participantes que receberam a vacina e 42 casos em 1348 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 88,2% (intervalo de confiança de 95% de 76,2; 94,7) durante o período em que a variante delta era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 12 casos nos 3018 participantes que receberam a vacina e 42 casos em 1511 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 85,7% (intervalo de confiança de 95% de 72,4; 93,2).

No Estudo 3, uma avaliação de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra o SARS-CoV-2 um mês após a Dose 2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes demonstrou efetividade através de *immunobridging* das respostas imunitárias comparando crianças com idades entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) na Fase 2/3 do Estudo 3 com os participantes com idade entre 16 e 25 anos na Fase 2/3 do Estudo 2 sem evidência serológica ou virológica de infecção prévia por SARS-CoV-2 até um mês após a Dose 2, cumprindo os critérios de *immunobridging* pré-definidos, tanto para o rácio da média geométrica (GMR) como para a diferença nas taxas de resposta serológica, definindo-se resposta serológica como a obtenção de um aumento, pelo menos, 4 vezes superior nos NT50 contra o SARS-CoV-2 desde o início do estudo (antes da Dose 1).

O GMR dos NT50 contra o SARS-CoV-2 um mês após a Dose 2 em crianças com idade entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) em comparação com a dos jovens adultos com idade entre 16 e 25 anos foi de 1,04 (IC bilateral de 95%: 0,93; 1,18). Entre os participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 até um mês após a Dose 2, 99,2% das crianças com idade entre 5 e 11 anos e 99,2% dos participantes com idade entre 16 e 25 anos apresentavam uma resposta serológica um mês após a Dose 2. A diferença nas proporções de participantes que apresentaram uma resposta serológica entre os 2 grupos etários (crianças - adulto jovem) foi de 0,0% (IC bilateral de 95%: -2,0%; 2,2%). Esta informação é apresentada na Tabela 6.

Tabela 6. Resumo do rácio da média geométrica de 50% dos títulos neutralizantes e diferença em percentagens de participantes com resposta serológica – comparação entre crianças com idade entre 5 e 11 anos (Estudo 3) e participantes com idade entre 16 a 25 anos (Estudo 2) – participantes sem evidência de infeção até 1 mês após a Dose 2 – subconjunto de *immunobridging* – Fase 2/3 – população de imunogenicidade avaliável

		Vacina de mRNA contra a COVID-19		5 a 11 anos/ 16 a 25 anos	
		10 µg/dose 5 a 11 anos N ^a =264	30 µg/dose 16 a 25 anos N ^a =253		
	Ponto temporal ^b	GMT ^c (95% IC)	GMT ^c (95% IC ^c)	GMR ^d (95% IC ^d)	Satisfaz objetivo de <i>immunobridging</i> ^e (S/N)
Média geométrica de 50% dos títulos neutralizante s ^f (GMT ^c)	1 mês após a Dose 2	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	S
	Ponto temporal ^b	n ^g (%) (95% IC ^h)	n ^g (%) (95% IC ^h)	Diferença% ⁱ (95% IC ^j)	Satisfaz objetivo de <i>immunobridging</i> ^k (S/N)
Taxa de resposta serológica (%) para 50% dos títulos neutralizante s ^f	1 mês após a Dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	S

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave -; S/N = sim/não

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (colheita de sangue até 1 mês após a Dose 2) de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 (ou seja, anticorpos com N ligante [soro] negativos na visita da Dose 1 e 1 mês após a Dose 2, vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT [exsudado nasal] nas Visitas da Dose 1 e 2 e com NAAT [exsudado nasal] negativo em qualquer visita não programada no período até 1 mês após a colheita de sangue da Dose 2) e que não tinha história clínica de COVID-19.

Nota: A resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo (antes da Dose 1). Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado $\geq 4 \times$ LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados antes da vacinação e um mês após a Dose 2. Estes valores são também os denominadores utilizados nos cálculos percentuais das taxas de resposta serológica.
- Calendário especificado no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- GMT e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados do ensaio inferiores ao LLOQ foram definidos para $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando a diferença média dos logaritmos dos títulos (idade entre 5 e 11 anos menos idade entre 16 e 25 anos) e o IC correspondente (com base na distribuição *t* de Student).
- É declarado *immunobridging* baseada no GMT se o limite inferior do IC bilateral de 95% para o GMR for superior a 0,67 e a estimativa de ponto do GMR for $\geq 0,8$.
- Os NT50 contra o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus repórter fluorescente derivado da estirpe

USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra de NT50 é definida como a diluição recíproca do soro em que 50% do vírus é neutralizado.

- g. n = Número de participantes com resposta serológica baseada nos NT50 um mês após a Dose 2.
- h. IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.
- i. Diferença nas proporções, expressa em percentagem (idade entre 5 e 11 anos menos idade entre 16 e 25 anos).
- j. IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen para a diferença de proporções, expressa em percentagem.
- k. É declarado *immunobridging* baseada na taxa de resposta serológica se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença de resposta serológica for superior a -10,0%.

Imunogenicidade em crianças com idade entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após uma dose de reforço

Foi administrada uma dose de reforço de Comirnaty a 401 participantes selecionados aleatoriamente no Estudo 3. A efetividade de uma dose de reforço na faixa etária dos 5 aos 11 anos foi deduzida a partir da imunogenicidade. A respetiva imunogenicidade foi avaliada através dos NT50 contra a estirpe de referência do SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). As análises dos NT50 1 mês a dose de reforço comparativamente a antes da dose de reforço demonstrou um aumento substancial dos GMT em indivíduos dos 5 aos 11 anos de idade sem evidências serológicas ou virológicas de infeção anterior pelo SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 2 e a dose de reforço. Esta análise está resumida na Tabela 7.

Tabela 7. Resumo da média geométrica dos títulos – NT50 – participantes sem evidências de infeção – Fase 2/3 – conjunto de imunogenicidade – idade entre 5 e 11 anos – população de imunogenicidade avaliável

Ensaio	Ponto temporal da colheita ^a		1 mês após a dose de reforço/ 1 mês após a Dose 2 GMR ^d (IC 95% ^d)
	1 mês após a dose de reforço (n ^b =67) GMT ^c (IC 95% ^c)	1 mês após a Dose 2 (n ^b =96) GMT ^c (IC 95% ^c)	
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- a. Calendário especificado no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- b. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado no referido ponto tempo de dose/colheita.
- c. GMT e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados do ensaio inferiores ao LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando a diferença média dos logaritmos dos títulos (1 mês após a dose de reforço menos 1 mês após a Dose 2) e o IC correspondente (com base na distribuição *t* de Student).

Eficácia e imunogenicidade de um esquema primário com 3 doses em lactentes e crianças com idade entre os 6 meses e 4 anos

A análise da eficácia do Estudo 3 foi efetuada na população combinada de participantes com idade entre os 6 meses e 4 anos, com base em casos confirmados entre 873 participantes no grupo da vacina de mRNA contra a COVID-19 e 381 participantes no grupo do placebo (rácio de aleatorização de 2:1) que receberam as 3 doses da intervenção do estudo durante o período de seguimento em ocultação, quando a variante Ómicron do SARS-CoV-2 (BA.2) era a variante predominante em circulação (data do *cutoff* dos dados de 17 de junho de 2022).

Os resultado da eficácia da vacina após a Dose 3 em participantes com idade entre os 6 meses e 4 anos estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 3 – Período de seguimento em ocultação – Participantes sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 3 – Fase 2/3 – 6 meses a 4 anos de idade – População com eficácia avaliável (3 doses)

Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 3 em participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2*			
Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 3 µg/dose N^a=873 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a=381 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (IC de 95%^e)
6 meses até 4 anos ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 até 4 anos	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 meses até 23 meses	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Abreviaturas: NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave; EV = eficácia da vacina.

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (antes de 7 dias após receber a Dose 3) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 (ou seja, anticorpos com N ligante [soro] negativos nas visitas da Dose 1, 1 mês após a Dose 2 (se disponível), Dose 3 (se disponível), vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT [exsudado nasal] nas visitas do estudo da Dose 1, Dose 2 e Dose 3 e com NAAT [exsudado nasal] negativo em qualquer visita não programada antes de 7 dias após receber a Dose 3) e que não tinham história clínica de COVID-19.

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoas-ano para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo em risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 3 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) de 95% bilateral para a EV é derivado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

A eficácia da vacina em participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foi semelhante à observada em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2.

Os critérios de COVID-19 grave (tal como descrito no protocolo, com base na definição da FDA e modificados para as crianças) foram cumpridos para 12 casos (8 no grupo da vacina de mRNA contra a COVID-19 e 4 no grupo do placebo) entre participantes com idade entre os 6 meses e 4 anos. Entre os participantes com idade entre os 6 e 23 meses, os critérios de COVID-19 grave foram cumpridos para 3 casos (2 no grupo da vacina de mRNA contra a COVID-19 e 1 no grupo do placebo).

As análises de imunogenicidade foram efetuadas no subconjunto de *immunobridging* de 82 participantes do Estudo 3 com idade entre os 6 e 23 meses e de 143 participantes do Estudo 3 com idade entre os 2 e 4 anos sem evidência de infecção até 1 mês após a Dose 3, com base numa data de *cutoff* dos dados de 29 de abril de 2022.

Foi efetuada a comparação de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra o SARS-CoV-2 entre um subconjunto de imunogenicidade de participantes da Fase 2/3 com idade entre os 6 e 23 meses e entre os 2 e 4 anos do Estudo 3, um mês após o esquema primário com 3 doses e um subconjunto selecionado aleatoriamente entre os participantes do Estudo 2 de Fase 2/3 com idade entre

os 16 e 25 anos, um mês após o esquema primário com 2 doses, utilizando um ensaio de microneutralização contra a estirpe de referência (USA_WA1/2020).

As análises de *immunobridging* primárias compararam a média geométrica dos títulos (utilizando um rácio da média geométrica [GMR]) e as taxas de resposta serológica (definida como alcançar, pelo menos, um aumento para o quádruplo nos NT50 contra o SARS-CoV-2 desde antes da Dose 1) na população de imunogenicidade avaliável de participantes sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 3 em participantes com idade entre os 6 e 23 meses e entre os 2 e 4 anos e até 1 mês após a Dose 2 em participantes com idade entre os 16 e 25 anos. Os critérios de *immunobridging* pré-especificados foram cumpridos para a diferença nos GMR e na resposta serológica para ambos os grupos etários (Tabela 9).

Tabela 9. GMTs contra o SARS-CoV-2 (NT50) e diferença nas percentagens de participantes com resposta serológica 1 mês após o esquema de vacinação – subconjunto de *immunobridging* – participantes com idade entre os 6 meses e 4 anos (Estudo 3) 1 mês após a Dose 3 e participantes com idade entre 16 a 25 anos (Estudo 2) 1 mês após a Dose 2 – sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 – população de imunogenicidade avaliável

GMTs contra o SARS-CoV-2 (NT50) 1 mês após o esquema de vacinação							
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título) ^e							
Idade	N ^a	GMT ^b (IC de 95% ^b) (1 mês após a Dose 3)	Idade	N ^a	GMT ^b (IC de 95% ^b) (1 mês após a Dose 2)	Idade	GMR ^{c,d} (IC de 95%)
2 a 4 anos	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	16 a 25 anos	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	2 a 4 anos/16 a 25 anos	1,30 (1,13; 1,50)
6 a 23 meses	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	16 a 25 anos	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	6 a 23 meses/1 6 a 25 anos	1,19 (1,00; 1,42)
Diferença nas percentagens de participantes com resposta serológica 1 mês após o esquema de vacinação							
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título) ^e							
Idade	N ^a	n ^f (%) (IC de 95% ^g) (1 mês após a Dose 3)	Idade	N ^a	n ^f (%) (IC de 95% ^g) (1 mês após a Dose 2)	Idade	Diferenças na % das taxas de resposta serológica ^h (IC de 95% ^{i,j})
2 a 4 anos	141	141(100,0) (97,4; 100,0)	16 a 25 anos	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 a 4 anos/16 a 25 anos	1,2 (1,5, 4,2)
6 a 23 meses	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 a 25 anos	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 a 23 meses/1 6 a 25 anos	1,2 (3,4; 4,2)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (colheita de sangue até 1 mês após a Dose 2 [Estudo 2] ou até 1 mês após a Dose 3 [Estudo 3]) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 (ou seja, anticorpos com N ligante [soro] negativos na Dose 1, Dose 3 [Estudo 3] e 1 mês após a Dose 2 [Estudo 2] ou 1 mês após a Dose 3 [Estudo 3], vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT [exsudado nasal] nas visitas do estudo da Dose 1, Dose 2 e Dose 3 (Estudo 3) e com NAAT [exsudado nasal] negativo em qualquer visita não programada na colheita de sangue até 1 mês após a Dose 2 [Estudo 2] ou 1 mês após a Dose 3 [Estudo 3]) e que não tinham história clínica de COVID-19.

Nota: A resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo (antes da Dose 1). Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado $\geq 4 \times$ LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- a. N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado no referido ponto temporal de dose/colheita para os GMTs e número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado no início do estudo e no referido ponto temporal de dose/colheita para as taxas de resposta serológica.
- b. GMT e IC de 95% bilateral foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados do ensaio inferiores ao LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. GMR e IC de 95% bilaterais foram calculados exponenciando a diferença média dos logaritmos dos títulos (grupo etário mais jovem menos 16 a 25 anos de idade) e o IC correspondente (com base na distribuição *t* de Student).
- d. Para cada grupo etário mais jovem (2 a 4 anos, 6 a 23 meses), é declarado *immunobridging* com base no GMR se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o rácio de GMR for superior a 0,67 e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,8$.
- e. Os NT50 contra o SARS-CoV-2 foram determinados utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus repórter fluorescente derivado da estirpe USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. O NT50 da amostra é definido como a diluição recíproca do soro em que 50% do vírus é neutralizado.
- f. n = Número de participantes com resposta serológica para o ensaio especificado no referido ponto temporal de dose/colheita.
- g. IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.
- h. Diferença nas proporções, expressa em percentagem (grupo etário mais jovem menos 16 a 25 anos de idade).
- i. IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen para a diferença de proporções, expressa em percentagem.
- j. Para cada grupo etário mais jovem (2 a 4 anos, 6 a 23 meses), é declarado *immunobridging* com base na taxa de resposta serológica se o limite inferior do IC de 95% bilateral para a diferença de proporções for superior a -10,0%, desde que os critérios de *immunobridging* com base nos GMR sejam cumpridos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Comirnaty em todos os subgrupos da população pediátrica para a prevenção da COVID-19 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento.

Toxicidade geral

Os ratos que receberam Comirnaty por via intramuscular (3 doses humanas totais uma vez por semana, gerando níveis relativamente superiores nos ratos devido às diferenças de peso corporal) demonstraram algum edema e eritema no local de injeção e aumento dos leucócitos (incluindo basófilos e eosinófilos) o que é consistente com uma resposta inflamatória, bem como vacuolização dos hepatócitos na tríade portal sem evidência de lesão hepática. Todos os efeitos foram reversíveis.

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade nem de carcinogenicidade. Não se espera que os componentes da vacina (lípidos e mRNA) tenham potencial genotóxico.

Toxicidade reprodutiva

A toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento foram investigadas em ratos num estudo combinado de fertilidade e de toxicidade para o desenvolvimento em que os ratos-fêmea receberam

Comirnaty por via intramuscular antes do acasalamento e durante a gestação (tendo recebido 4 doses humanas completas, que geram níveis relativamente superiores nos ratos devido a diferenças de peso corporal, entre o dia 21 antes do acasalamento e o dia 20 de gestação). As respostas de anticorpos neutralizantes do vírus SARS-CoV-2 estiveram presentes em fêmeas desde antes do acasalamento até ao final do estudo, no dia 21 pós-natal, bem como nos fetos e na ninhada. Não houve efeitos relacionados com a vacinação na fertilidade feminina, na gravidez, ou no desenvolvimento embrionário-fetal ou no desenvolvimento da ninhada. Não existem dados sobre Comirnaty relativamente à transferência transplacentária da vacina ou excreção no leite.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

((4-hidroxiutil)azanodiol)bis(hexano-6,1-diol)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)

1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)

Colesterol

Sacarose

Trometamol

Cloridrato de trometamol

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto aqueles indicados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

Frasco para injetáveis congelado

2 anos se conservado a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após a receção

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 4 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frasco para injetáveis descongelado

10 semanas de conservação e transporte a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 2 anos.

- Ao mover a vacina para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, o prazo de validade atualizado tem de ser escrito na embalagem exterior e a vacina deve ser utilizada ou eliminada até ao prazo de validade atualizado. O prazo de validade original deve ser riscado.
- Se a vacina for recebida a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, deve ser conservada a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Verifique se o prazo de validade na embalagem exterior foi atualizado para refletir o prazo de validade em refrigeração e se o prazo de validade original foi riscado.

Antes da utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados por um período de até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.

Gestão dos desvios de temperatura durante a conservação em refrigeração

Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis por abrir permanece estável durante um período máximo de:

- 10 semanas quando conservado a temperaturas entre -2 °C e 2 °C e durante o período de conservação de 10 semanas a temperaturas entre 2 °C e 8 °C.
- Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis pode ser conservado durante um total de 24 horas a temperaturas entre 8 °C e 30 °C, incluindo as primeiras 12 horas após a primeira punção

Esta informação destina-se a orientar os profissionais de saúde apenas em caso de desvios temporários de temperatura.

Medicamento diluído

A estabilidade química e física foi demonstrada durante 12 horas a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C após diluição com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), incluindo até 6 horas para o tempo de transporte. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar num congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Durante a conservação, minimizar a exposição à luz ambiente e evitar a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta.

Condições de conservação do medicamento após descongelamento e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,4 ml de concentrado para dispersão num frasco para injetáveis multidose transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha (borracha de bromobutilo sintética) e tampa castanho-avermelhado de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio. Cada frasco para injetáveis contém 10 doses, ver secção 6.6.

Embalagem: 10 frascos para injetáveis

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico castanho-avermelhado** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty 3 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável** (lactentes e crianças com idade entre 6 meses e 4 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar; uma embalagem de 10 frascos para

injetáveis pode demorar 2 horas a descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes da utilização.

- Ao mover o medicamento para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um total de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Diluição

- Aguarde que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente e inverta suavemente o frasco para injetáveis 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas e opacas de cor branca a esbranquiçada.
- A vacina descongelada tem de ser diluída no frasco para injetáveis de origem com **2,2 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)**, utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 e técnica asséptica.
- Iguale a pressão do frasco para injetáveis antes de retirar a agulha da rolha de borracha do frasco para injetáveis, retirando 2,2 ml de ar para dentro da seringa de diluição vazia.
- Inverta suavemente 10 vezes a dispersão diluída. Não agite.
- A vacina diluída tem de apresentar-se como uma dispersão de cor branca a esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Os frascos para injetáveis diluídos devem ser marcados com a **data e hora de eliminação** apropriadas.
- **Após a diluição**, conservar entre 2 °C a 30 °C e utilizar num período de **12 horas**.
- Não congelar nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

Preparação das doses de 0,2 ml

- Após a diluição, o frasco para injetáveis contém 2,6 ml, a partir dos quais é possível extrair 10 doses de 0,2 ml.
- Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
- Retire 0,2 ml de Comirnaty para lactentes e crianças com idade entre 6 meses e 4 anos. Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair dez doses de um único frasco para injetáveis.
- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a diluição.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1528/010

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de dezembro de 2020
Data da última renovação: 10 de outubro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramas)/dose dispersão injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Frasco para injetáveis multidose com uma tampa cinzenta. Não diluir antes da utilização.

Um frasco para injetáveis (2,25 ml) contém 6 doses de 0,3 ml, ver secções 4.2 e 6.6.

Uma dose (0,3 ml) contém 15 microgramas de tozinamerano e 15 microgramas de riltozinamerano, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado, incorporados em nanopartículas lipídicas).

Tozinamerano é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2 (Original). Riltozinamerano é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2 (Ómicron BA.1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão injetável.

A vacina é uma dispersão congelada de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramas)/dose dispersão injetável é indicado para a imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos e que receberam anteriormente, pelo menos, um esquema de vacinação primário contra a COVID-19 (ver secções 4.2 e 5.1).

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Comirnaty Original/Omicron BA.1 é administrado por via intramuscular como uma dose única de 0,3 ml para indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos que receberam anteriormente, pelo menos, um esquema de vacinação primário contra a COVID-19 (ver secções 4.4 e 5.1).

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.1 deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Gravemente imunocomprometidos com idade igual ou superior a 12 anos

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos, de acordo com as recomendações nacionais (ver secção 4.4).

População pediátrica

Existem formulações pediátricas disponíveis para lactentes com idade igual ou superior a 6 meses e crianças com menos de 12 anos de idade. Para mais informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de outras formulações.

A segurança e eficácia da vacina em crianças com menos de 6 meses de idade não foram ainda estabelecidas.

Idosos

Não são necessários ajustes da dose em idosos com ≥ 65 anos de idade.

Modo de administração

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramas)/dose dispersão injetável deve ser administrado por via intramuscular (ver secção 6.6). Não diluir antes da utilização.

Os frascos para injetáveis de Comirnaty Original/Omicron BA.1 contêm 6 doses de 0,3 ml de vacina. Para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis, devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis. Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Não junte o excesso de vacina de vários frascos para injetáveis.

O local preferencial é o músculo deltoide no braço.

Não injete a vacina por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

A vacina não deve ser misturada na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.

Para precauções antes da administração da vacina, ver a secção 4.4.

Para instruções de descongelamento, manuseamento e eliminação da vacina, ver a secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados acontecimentos de anafilaxia. Deve estar imediatamente disponível tratamento médico e supervisão na eventualidade de uma reação anafilática após a administração da vacina.

Recomenda-se uma observação atenta durante, pelo menos, 15 minutos após a vacinação. Não deve administrar-se uma dose subsequente da vacina a indivíduos que apresentaram anafilaxia aquando da dose anterior de Comirnaty.

Miocardite e pericardite

Existe um risco acrescido de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty. Estas doenças podem desenvolver-se em apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino (ver secção 4.8). Os dados disponíveis indicam que a maior parte dos casos recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais.

Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de miocardite e pericardite. Os indivíduos vacinados (incluindo pais ou cuidadores) devem ser instruídos a procurar assistência médica imediata caso desenvolvam sintomas indicativos de miocardite ou pericardite, tais como dor no peito (aguda e persistente), falta de ar ou palpitações após a vacinação.

Os profissionais de saúde devem consultar orientações disponíveis e/ou especialistas nesta área para diagnosticar e tratar esta doença.

Reações relacionadas com ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reação vasovagal (síncope), hiperventilação, ou reações relacionadas com stress (p. ex., tonturas, palpitações, aumento da frequência cardíaca, alterações na tensão arterial, parestesia, hipostesia e sudação), associadas ao processo de vacinação em si. As reações relacionadas com stress são temporárias e resolvem-se por si. Os indivíduos devem ser aconselhados a comunicarem quaisquer sintomas à pessoa que administra a vacina para sua avaliação. É importante que sejam tomadas precauções para evitar lesões causadas por desmaio.

Comorbilidades

A vacinação deve ser adiada em indivíduos que apresentem doença febril aguda grave ou infeção aguda. A presença de uma infeção ligeira e/ou febre baixa não deve causar o adiamento da vacinação.

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

Tal como em outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos que estejam a receber tratamento anticoagulante ou que apresentem trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação (tal como hemofilia) dado que pode ocorrer hemorragia ou hematoma após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia e a segurança da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles a receber tratamento imunossupressor. A eficácia de Comirnaty Original/Omicron BA.1 pode ser inferior em indivíduos imunocomprometidos.

Duração da proteção

Desconhece-se a duração da proteção proporcionada pela vacina, estando esta ainda a ser determinada por ensaios clínicos em curso.

Limitações da efetividade da vacina

Tal como em qualquer vacina, é possível que a vacinação com Comirnaty Original/Omicron BA.1 não proteja todos os indivíduos que recebam a vacina. É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos até 7 dias após a sua vacinação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A administração concomitante de Comirnaty Original/Omicron BA.1 com outras vacinas não foi estudada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.1 durante a gravidez.

Contudo, uma grande quantidade de dados observacionais provenientes de mulheres grávidas vacinadas com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou um aumento de resultados adversos na gravidez. Embora os dados sobre os resultados de gravidez após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam atualmente limitados, não se observou qualquer aumento do risco de aborto espontâneo. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Dado que as diferenças entre os medicamentos se limitam à sequência da proteína *Spike* e que não existem diferenças clinicamente significativas em termos de reatogenicidade, Comirnaty Original/Omicron BA.1 pode ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.1 durante a amamentação.

Contudo, não se prevêem efeitos sobre o recém-nascido/bebé amamentado, uma vez que a exposição sistémica da mulher que amamenta à vacina é negligenciável. Os dados observacionais provenientes de mulheres que amamentaram após a vacinação com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente não demonstraram risco de efeitos adversos nos recém-nascidos/bebés amamentados. Comirnaty Original/Omicron BA.1 pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos com animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

Os efeitos de Comirnaty Original/Omicron BA.1 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Participantes com > 55 anos de idade – após uma dose de reforço de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (quarta dose)

Num subconjunto do estudo 4 (Fase 3), 305 adultos com > 55 anos de idade que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) 4,7 a 11,5 meses após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.1 tiveram uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,7 meses.

O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.1 foi semelhante ao observado após o reforço (terceira dose) de Comirnaty. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade superior a 55 anos foram dor no local de injeção (> 50%), fadiga (> 40%), cefaleias (> 30%), mialgia (> 20%), arrepios e artralgia (> 10%). Não foram identificadas reações adversas novas para Comirnaty Original/Omicron BA.1.

Participantes dos 18 aos ≤ 55 anos de idade – após uma dose de reforço de Ómicron BA.1 monovalente (quarta dose)

A segurança de uma dose de reforço de Comirnaty Original/Omicron BA.1 em indivíduos dos 18 aos ≤ 55 anos é extrapolada a partir de dados da segurança de um subconjunto de 315 adultos dos 18 aos ≤ 55 anos que receberam um reforço (quarta dose) de Omicron BA.1 30 µg (monovalente) após terem completado 3 doses de Comirnaty. As reações adversas mais frequentes em participantes dos 18 aos ≤ 55 anos foram dor no local de injeção (> 70%), fadiga (> 60%), cefaleias (> 40%), mialgia (> 30%), arrepios (> 30%) e artralgia (> 20%).

Comirnaty 30 µg

Participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

No Estudo 2, um total de 22 026 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam, pelo menos, 1 dose de Comirnaty e um total de 22 021 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam placebo (incluindo 138 e 145 adolescentes com 16 e 17 anos de idade nos grupos da vacina e de placebo, respetivamente). Um total de 20 519 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam 2 doses de Comirnaty.

No momento da análise do Estudo 2, com data de fecho de dados de 13 de março de 2021 para o período de seguimento controlado com placebo, em ocultação, até às datas de desocultação dos participantes, um total de 25 651 (58,2%) participantes (13 031 participantes que receberam Comirnaty e 12 620 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 16 anos, foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose. Esta análise incluiu um total de 15 111 participantes (7704 participantes que receberam Comirnaty e 7407 participantes que receberam placebo) com idade entre os 16 e os 55 anos, e um total de 10 540 participantes (5327 participantes que receberam Comirnaty e 5213 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 56 anos.

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam 2 doses, foram dor no local de injeção (>80%), fadiga (>60%), cefaleias (>50%), mialgia (>40%), arrepios (>30%), artralgia (>20%), pirexia e tumefação no local de injeção (>10%). Geralmente, foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação. Uma frequência ligeiramente inferior de reatogenicidade foi associada à idade mais avançada.

O perfil de segurança em 545 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam Comirnaty e que eram seropositivos para o vírus SARS-CoV-2 no início do estudo foi semelhante ao observado na população em geral.

Adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise do seguimento da segurança de longa duração do Estudo 2, 2260 adolescentes (1131 que receberam Comirnaty e 1129 que receberam placebo) tinham entre 12 e 15 anos de idade. Destes, 1559 adolescentes (786 que receberam Comirnaty e 773 que receberam placebo) foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose de Comirnaty.

O perfil global de segurança de Comirnaty em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes nos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que receberam 2 doses, foram: dor no local da injeção ($> 90\%$), fadiga e cefaleia ($> 70\%$), mialgia e arrepios ($> 40\%$), artralgia e pirexia ($> 20\%$).

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após a dose de reforço

Um subconjunto de participantes do Estudo 2 de Fase 2/3, com 306 adultos, com idade entre os 18 e 55 anos, que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty, aproximadamente, 6 meses (intervalo de 4,8 a 8,0 meses) depois de receberem a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 8,3 meses (intervalo de 1,1 a 8,5 meses) e 301 participantes foram seguidos durante ≥ 6 meses após a dose de reforço até à data de *cutoff* dos dados (22 de novembro de 2021).

O perfil global de segurança da dose de reforço foi semelhante ao que foi observado após 2 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade entre os 18 e 55 anos foram dor no local de injeção ($> 80\%$), fadiga ($> 60\%$), cefaleia ($> 40\%$), mialgia ($> 30\%$), arrepios e artralgia ($> 20\%$).

No Estudo 4, um estudo controlado por placebo sobre a dose de reforço, participantes com idade igual ou superior a 16 anos do Estudo 2 receberam uma dose de reforço de Comirnaty (5081 participantes), ou placebo (5044 participantes), pelo menos, 6 meses após a segunda dose de Comirnaty. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 2,8 meses (intervalo de 0,3 a 7,5 meses) após a dose de reforço no período de seguimento em ocultação controlado por placebo até à data de fecho de dados (8 de fevereiro de 2022). Destes, 1281 participantes (895 com Comirnaty e 386 com placebo) foram seguidos durante ≥ 4 meses após a dose de reforço de Comirnaty. Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Um subconjunto de participantes do estudo 2 de Fase 2/3 composto por 825 adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty cerca de 11,2 meses (intervalo de 6,3 a 20,1 meses) após terem recebido a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 9,5 meses (intervalo de 1,5 a 10,7 meses) com base em dados até à data de *cutoff* (3 de novembro de 2022). Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Dose de reforço após o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada

Não foram identificadas quaisquer questões novas de segurança em 5 estudos independentes sobre a utilização de uma dose de reforço de Comirnaty em indivíduos que tinham completado o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada (dose de reforço heteróloga) (ver secção 5.1).

Lista tabelada de reações adversas em estudos clínicos de Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.1 e experiência pós-comercialização de Comirnaty em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão indicadas em baixo de acordo com as seguintes categorias de frequência: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10\ 000$), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.1 e experiência pós-comercialização de Comirnaty em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Linfadenopatia ^a
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Reações de hipersensibilidade (p. ex., erupção cutânea, prurido, urticária ^b , angioedema ^b)
	Desconhecido	Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Tonturas ^d ; letargia
	Raros	Paralisia facial periférica aguda ^c
	Desconhecido	Parestesia ^d ; hipostesia ^d
Cardiopatias	Muito raros	Miocardite ^d ; pericardite ^d
Afeções gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia ^d
	Frequentes	Náuseas; vômitos ^d
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Hiperidrose; suores noturnos
	Desconhecido	Eritema multiforme ^d
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia; mialgia
	Pouco frequentes	Dor nas extremidades ^e
Doenças do sistema reprodutor e da mama	Desconhecido	Fluxo menstrual abundante ^h
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor no local de injeção; fadiga; arrepios; pirexia ^f ; tumefação no local de injeção
	Frequentes	Rubor no local de injeção
	Pouco frequentes	Astenia; mal-estar geral; prurido no local de injeção
	Desconhecido	Edema extenso do membro vacinado ^d ; edema facial ^g

- a. Em participantes com idade igual ou superior a 5 anos, foi observada uma frequência superior de linfadenopatia após uma dose de reforço ($\leq 2,8\%$) do que após doses primárias ($\leq 0,9\%$) da vacina.
- b. A categoria de frequência para urticária e angioedema foi raros.
- c. Durante o período de seguimento de segurança do ensaio clínico e até 14 de novembro de 2020, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda no grupo de placebo.
- d. Reação adversa determinada após a autorização.
- e. Refere-se ao braço vacinado.
- f. Observou-se uma maior frequência de pirexia após a segunda dose em comparação com a primeira dose.
- g. Na fase de pós-comercialização foi notificado edema facial em pessoas vacinadas com história de preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis.
- h. A maioria dos casos parece de natureza não grave e temporária.

Descrição de reações adversas selecionadas

Miocardite e pericardite

O risco acrescido de miocardite após a vacinação com Comirnaty é mais elevado em jovens do sexo masculino (ver secção 4.4).

Dois grandes estudos farmacoepidemiológicos europeus avaliaram o risco acrescido em jovens do sexo masculino após a segunda dose de Comirnaty. Um estudo demonstrou que, num período de 7 dias após a segunda dose, ocorreram cerca de mais 0,265 (IC de 95%: 0,255 - 0,275) casos de miocardite

em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 12 e os 29 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas. Noutro estudo, num período de 28 dias após a segunda dose, registaram-se mais 0,56 (IC de 95%: 0,37 - 0,74) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 16 e os 24 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas.

Dados limitados indicam que o risco de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty em crianças com idade entre os 5 e 11 anos parece ser inferior do que entre os 12 e os 17 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e que incluam o número de lote se disponível.

4.9 Sobredosagem

Estão disponíveis dados sobre a sobredosagem de 52 participantes incluídos no ensaio clínico que, devido a um erro na diluição, receberam 58 microgramas de Comirnaty. Os indivíduos vacinados não apresentaram qualquer aumento na reatogenicidade ou reações adversas.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização dos sinais vitais e o possível tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas virais, código ATC: J07BN01

Mecanismo de ação

O RNA mensageiro com nucleósido modificado em Comirnaty está formulado em nanopartículas lipídicas, permitindo que o RNA não replicante entre nas células hospedeiras, com consequente expressão transitória direta do antígeno S do vírus SARS-CoV-2. O mRNA codifica a proteína S (*Spike*) integral ligada à membrana, com duas mutações pontuais na hélice central. A mutação destes dois aminoácidos para a prolina bloqueia a proteína S (*Spike*) numa conformação pré-fusão antígenicamente preferida. A vacina induz respostas de imunidade mediada por células e anticorpos neutralizantes contra o antígeno S (*Spike*), o que pode contribuir para a proteção contra a COVID-19.

Eficácia

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Imunogenicidade relativa da vacina em participantes com > 55 anos de idade – após uma dose de reforço de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (quarta dose)

Numa análise interina de um subconjunto do estudo 4 (subestudo E), 610 adultos com mais de 55 anos de idade que completaram um esquema de 3 doses de Comirnaty receberam 1 das seguintes como dose de reforço (quarta dose): Comirnaty (30 µg) ou Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg). Os GMR e as taxas de resposta serológica foram avaliados 1 mês após a vacinação de reforço com Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) até uma data de *cut-off* dos dados de 16 de maio de 2022, o que representa uma mediana de, pelo menos, 1,7 meses de seguimento após o reforço. A dose de reforço com Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) foi administrada 4,7 a 11,5 meses (mediana de 6,3 meses) após a terceira dose.

O objetivo primário da análise era avaliar a superioridade no que diz respeito ao nível de título neutralizante e a não inferioridade no que diz respeito à taxa de resposta serológica da resposta imunitária anti-Ómicron induzida por uma dose de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) relativamente à resposta provocada por uma dose de Comirnaty (30 µg) administrada como quarta dose em participantes que tinham recebido Comirnaty anteriormente e com mais de 55 anos de idade.

A superioridade da Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) em relação a Comirnaty (30 µg) foi alcançada, uma vez que o limite inferior do IC de 95% bilateral para GMR era > 1 (Tabela 2).

A resposta serológica foi definida como alcançar um aumento ≥ 4 vezes em relação à linha de base (antes da vacinação do estudo). Se a medição de linha de base é inferior ao LLOQ, uma medição pós-vacinação $\geq 4 \times$ LLOQ é considerada uma resposta serológica.

A diferença entre as percentagens de doentes que alcançaram resposta serológica à variante Ómicron entre o grupo de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (71,6%) e o grupo de Comirnaty (57%) foi de 14,6% (IC de 95% bilateral: 4,0%; 24,9%). Ou seja, a não inferioridade foi alcançada.

Tabela 2. Subestudo E – Rácios da média geométrica para comparação entre grupo de vacina – participantes sem evidências de infeção até 1 mês após a Dose 4 – coorte expandida – subconjunto de imunogenicidade – participantes com mais de 55 anos de idade – população de imunogenicidade avaliável

Ensaio	Grupo de vacina (conforme aleatorizado)	Ponto temporal da colheita^a	N^b	GMT (IC de 95%^c)	GMR (IC de 95%^d)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - Ómicron BA.1 - NT50 (título)	Comirnaty (30 µg)	1 mês	163	455,8 (365,9; 567,6)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)	1 mês	178	711,0 (588,3; 859,2)	1,56 (1,17; 2,08)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 – estirpe de referência - NT50 (título)	Comirnaty (30 µg)	1 mês	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)	1 mês	186	5933,2 (5188,2; 6785,2)	0,99 (0,82; 1,20)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

Nota: subconjunto de imunogenicidade = uma amostra aleatória de 230 participantes em cada grupo de vacina, selecionados da coorte expandida.

Nota: foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (antes da colheita de amostras de sangue 1 mês após a vacinação do estudo) de infeção prévia pelo SARS-CoV-2 (i.e., anticorpos com N-ligante [soro] negativos nas visitas de vacinação do estudo e 1 mês após a vacinação do estudo, um teste NAAT negativo [exsudado nasal] na visita de vacinação e em qualquer visita não programada anterior à colheita de amostras de sangue 1 mês após a vacinação do estudo) e que não tinham história clínica de COVID-19.

- Tempos especificados no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times$ LLOQ.
- Os GMR e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação das diferenças médias dos logaritmos dos títulos (grupo de vacina na linha correspondente – Comirnaty [30 µg] e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student).

Comirnaty 30 µg

Estudo 2 é um estudo de Fase 1/2/3 multicêntrico, multinacional, aleatorizado, controlado por placebo, com ocultação do observador, para seleção de vacina-candidata, e determinação da dose e eficácia com participantes de idade igual ou superior a 12 anos. A aleatorização foi estratificada por idade: 12 a 15 anos de idade, 16 a 55 anos de idade, ou idade igual ou superior a 56 anos, com um mínimo de 40% dos participantes no estrato ≥ 56 anos. O estudo excluiu participantes imunocomprometidos e que tinham diagnóstico clínico ou microbiológico prévio de COVID-19. Foram incluídos participantes com doença preexistente estável, definida como doença que não necessitou de alteração significativa no tratamento ou hospitalização por agravamento da doença durante as 6 semanas anteriores à inclusão, bem como participantes com infecção estável conhecida com o vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite C (VHC) ou vírus da hepatite B (VHB).

Eficácia em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

Na Fase 2/3 do Estudo 2, com base nos dados acumulados até 14 de novembro de 2020, foram aleatorizados aproximadamente 44 000 participantes num rácio 1:1 para receber 2 doses da Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. As análises de eficácia incluíram participantes que tinham recebido a segunda dose no prazo de 19 a 42 dias após a primeira administração. A maioria (93,1%) dos indivíduos vacinados receberam a segunda dose 19 a 23 dias após a primeira dose. Está previsto o seguimento dos participantes até 24 meses após a Dose 2, para avaliações de segurança e eficácia contra a COVID-19. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 14 dias antes e depois da administração de uma vacina contra a gripe, para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 60 dias antes ou depois de receberem derivados sanguíneos/plasmáticos ou imunoglobulinas até ao final do estudo para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo.

A população para a análise do parâmetro primário de eficácia incluiu 36 621 participantes com idade igual ou superior a 12 anos (18 242 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 18 379 no grupo de placebo), sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda dose. Além disso, 134 participantes tinham entre 16 e 17 anos de idade (66 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 68 no grupo de placebo) e 1616 participantes tinham 75 anos de idade ou mais (804 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 812 no grupo de placebo).

Aquando da análise primária de eficácia, os participantes tinham sido seguidos para COVID-19 sintomática durante um total de 2214 pessoa-anos no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e durante um total de 2222 pessoa-anos no grupo de placebo.

Não houve diferenças clínicas significativas na eficácia global da vacina em participantes com risco de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbilidades que aumentem o risco de COVID-19 grave (p. ex., asma, índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², doença pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensão).

As informações sobre a eficácia da vacina estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção no período de 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias)

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *			
Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 18 198 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)^e
Todos os participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 a 64 anos de idade	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 anos de idade ou mais	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 a 74 anos de idade	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 anos de idade ou mais	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 [*Definição de caso: (pelo menos 1 de) febre, início ou agravamento de tosse, início ou agravamento de falta de ar, arrepios, início ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato, dor de garganta, diarreia ou vômitos.]

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 7 dias após receberem a última dose) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- a. N = Número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- e. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância. IC não ajustado para multiplicidade.

A eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 para a prevenção da primeira ocorrência de COVID-19 a partir do período de 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 94,6% (intervalo de confiança de 95% de 89,6% a 97,6%) em participantes com idade igual ou superior a 16 anos, com ou sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2.

Além disso, análises de subgrupos do parâmetro de eficácia primária mostraram estimativas de pontos de eficácia semelhantes entre sexos, grupos étnicos, e participantes com comorbilidades associadas a um risco elevado de COVID-19 grave.

Foram efetuadas análises da eficácia atualizadas com casos adicionais de COVID-19 confirmados acumulados durante o seguimento controlado com placebo, em ocultação, representando um período de até 6 meses após a Dose 2 na população de eficácia.

A informação atualizada de eficácia da vacina está apresentada na Tabela 4.

Tabela 4. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2* antes dos 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias) durante o período de seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 20 998 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC^e)
Todos os participantes ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 a 64 anos de idade	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 anos de idade ou mais	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 a 74 anos de idade	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 anos de idade ou mais	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) de 95%, bilateral, para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- Incluiu casos confirmados em participantes com 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19; 16 no grupo do placebo.

Na análise da eficácia atualizada, a eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da primeira ocorrência de COVID-19, 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 91,1% (IC 95% de 88,8% a 93,0%) durante o período em que as variantes Wuhan/tipo selvagem e Alfa eram as estirpes predominantes em circulação, em participantes na população de eficácia avaliável, com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Para além disso, as análises da eficácia atualizadas por subgrupo revelaram estimativas de eficácia pontuais semelhantes entre géneros, grupos étnicos, geografia e participantes com comorbilidades médicas e obesidade associadas a um elevado risco de COVID-19 grave.

Eficácia contra a COVID-19 grave

As análises da eficácia atualizadas referentes aos parâmetros de avaliação secundários de eficácia dão suporte a um benefício da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da COVID-19 grave.

Desde 13 de março de 2021, a eficácia da vacina contra a COVID-19 grave é apresentada apenas para participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 (Tabela 5), uma vez que as contagens de casos de COVID-19 em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foram as mesmas que nos

participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2, tanto no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 como no do placebo.

Tabela 5. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 grave em participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2* com base na *Food and Drug Administration* (FDA)* após a Dose 1 ou a partir de 7 dias após a Dose 2 no seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 casos n1^a Tempo de vigilância (n2^b)	Placebo casos n1^a Tempo de vigilância (n2^b)	Eficácia da vacina % (95% IC^c)
Após a Dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dias após a Dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Doença grave por COVID-19, conforme definição da FDA, é COVID-19 confirmada e presença de, pelo menos, 1 dos seguintes:

- Sinais clínicos em repouso indicativos de doença sistêmica grave (frequência respiratória ≥ 30 ciclos por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 batimentos por minuto, saturação de oxigênio $\leq 93\%$ com ar ambiente e ao nível do mar, ou com uma razão de pressão parcial de oxigênio no sangue arterial para fração inspirada de oxigênio < 300 mmHg);
- Falência respiratória [definida como a necessidade de oxigênio de elevado fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)];
- Evidência de choque (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, pressão arterial diastólica < 60 mmHg ou necessidade de vasopressores);
- Disfunção renal, hepática ou neurológica aguda, significativa;
- Admissão numa unidade de cuidados intensivos;
- Morte.

a. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.

b. n2 = Número de participantes em risco de corresponderem ao parâmetro de avaliação.

c. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

d. Eficácia avaliada com base em toda a população (com intenção de tratar modificada) de eficácia disponível da Dose 1, a qual incluiu todos os participantes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose da intervenção em estudo.

e. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 vai desde a Dose 1 até ao final do período de vigilância.

f. Eficácia avaliada com base na população de eficácia avaliável (7 Dias), a qual incluiu todos os participantes elegíveis aleatorizados que receberam todas as doses da intervenção em estudo, conforme aleatorizados na janela predefinida, não apresentam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.

g. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

Eficácia e imunogenicidade em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise inicial do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (representando uma mediana da duração do seguimento de > 2 meses após a Dose 2) sem evidência de infecção prévia, não houve casos em 1005 participantes que receberam a vacina e 16 casos em 978 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 75,3; 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 18 casos em 1110 participantes que receberam placebo.

Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 78,1; 100,0).

Foram realizadas análises da eficácia atualizadas com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos sem evidência de infecção prévia, não houve casos em 1057 participantes que receberam a vacina e 28 casos em 1030 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 86,8; 100,0) durante o período em que a variante Alfa era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 30 casos em 1109 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 87,5; 100,0).

No Estudo 2, realizou-se, um mês após a segunda dose, uma análise dos títulos neutralizantes do SARS-CoV-2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes sem evidência serológica ou virológica de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até um mês após a segunda dose, comparando a resposta dos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (n = 190) com a resposta dos participantes com idade entre os 16 e 25 anos (n = 170).

O rácio dos títulos expressos em média geométrica (GMT) entre a faixa etária dos 12 aos 15 anos e a faixa etária dos 16 aos 25 anos foi de 1,76, com um IC bilateral 95% de 1,47 a 2,10. Deste modo, o critério de não inferioridade de 1,5 vezes foi satisfeito, uma vez que o limite inferior do IC bilateral de 95% para o rácio da média geométrica (GMR) foi de > 0,67.

Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 18 anos – após a dose de reforço
A efetividade de uma dose de reforço de Comirnaty baseou-se numa avaliação de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra o SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) no Estudo 2. Neste estudo, a dose de reforço foi administrada 5 a 8 meses (mediana de 7 meses) após a segunda dose. No Estudo 2, a comparação das análises dos NT50 1 mês após a dose de reforço em relação a 1 mês após a série primária, em indivíduos entre os 18 e 55 anos de idade que não apresentavam qualquer evidência serológica ou virológica de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 até 1 mês após a vacinação de reforço, demonstraram não inferioridade tanto para o rácio da média geométrica (GMR) como para a diferença nas taxas de resposta serológica. A resposta serológica de um participante foi definida como a obtenção de uma subida ≥ 4 vezes nos NT50 em relação ao início do estudo (antes da série primária). Estas análises estão resumidas na Tabela 6.

Tabela 6. Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – comparação do GMT e da taxa de resposta serológica entre 1 mês após a dose de reforço e 1 mês após a série primária – participantes entre os 18 e 55 anos de idade sem evidência de infecção até 1 mês após a dose de reforço* – população de imunogenicidade avaliável para a dose de reforço[‡]

	n	1 mês após a dose de reforço (IC 95%)	1 mês após a série primária (IC 95%)	1 mês após a dose de reforço - 1 mês após a série primária (IC 97,5%)	Satisfaz o objetivo de não inferioridade (S/N)
Média geométrica de 50% de títulos neutralizantes (GMT)^b	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	S ^d
Taxa de resposta serológica (%) para	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5% ^g (1,0%; 7,9% ^h)	S ⁱ

50% de títulos neutralizantes†					
---------------------------------------	--	--	--	--	--

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave -; S/N = sim/não.

- † Foram determinados NT50 do SARS-CoV-2 utilizando o Ensaio de Microneutralização do Vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus repórter fluorescente derivado da estirpe USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra de NT50 é definida como a diluição de soro recíproca com a qual 50% do vírus é neutralizado.
- * Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 1 mês depois de terem recebido uma dose de reforço de Comirnaty) de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 (i.e., anticorpos com N-ligante [soro] negativos e SARS-CoV-2 não detetado por NAAT [exsudado nasal]) e que apresentaram um teste NAAT negativo (exsudado nasal) em qualquer visita não programada até 1 mês após a dose de reforço.
- ± Todos os participantes elegíveis que tinham recebido 2 doses de Comirnaty, conforme inicialmente aleatorizados, tendo a Dose 2 sido recebida na janela predefinida (no período de 19 a 42 dias após a Dose 1), receberam uma dose de reforço de Comirnaty, tinham pelo menos 1 resultado válido e determinado de imunogenicidade após a dose de reforço, com base numa colheita de sangue, num período de tempo apropriado (no período de 28 a 42 dias após a dose de reforço), e não apresentavam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.
- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados em ambos os pontos temporais de colheita de amostras, na janela especificada.
 - Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição t de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times \text{LLOQ}$.
 - Os GMR e IC de 97,5% bilaterais foram calculados por exponenciação das diferenças médias dos logaritmos do ensaio e dos IC correspondentes (com base na distribuição t de Student).
 - É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para o GMR for $> 0,67$ e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,80$.
 - n = Número de participantes com resultados válidos e determinados de ensaio para o ensaio especificado, no início do estudo, 1 mês após a Dose 2 e 1 mês após a dose de reforço na janela especificada. Estes valores são os denominadores para o cálculo das percentagens.
 - Número de participantes com resposta serológica para o ensaio indicado com a dada dose/ponto temporal de colheita da amostra.
 - Diferença em termos de proporções, expressa em percentagem (1 mês após a dose de reforço – 1 mês após a Dose 2).
 - IC bilateral de Wald, ajustado, para a diferença em termos de proporções, expressa em percentagem.
 - É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para a diferença em termos de percentagem for $> -10\%$.

Eficácia relativa da vacina em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após a dose de reforço

Uma análise de eficácia preliminar do Estudo 4, um estudo controlado por placebo sobre a dose de reforço realizado com, aproximadamente, 10 000 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que foram incluídos a partir do Estudo 2, avaliou os casos confirmados de COVID-19 acumulados no período de, pelo menos, 7 dias após a vacinação de reforço até à data de fecho de dados de 5 de outubro de 2021, o que representa uma mediana de 2,5 meses de seguimento após a dose de reforço. A dose de reforço foi administrada 5 a 13 meses (mediana de 11 meses) após a segunda dose. Foi avaliada a eficácia da vacina com a dose de reforço de Comirnaty após a série primária relativa ao grupo de reforço placebo que apenas recebeu a dose da série primária.

A informação sobre a eficácia relativa da vacina nos participantes com idade igual ou superior a 16 anos sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 é apresentada na Tabela 7. A eficácia relativa da vacina nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 foi de 94,6% (intervalo de confiança de 95% entre 88,5% e 97,9%), semelhante à verificada nos participantes sem evidência de infecção prévia. Os casos primários de COVID-19 observados no período de 7 dias após a vacinação de reforço foram 7 casos primários no grupo de Comirnaty e 124 casos primários no grupo de placebo.

Tabela 7. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a vacinação de reforço – participantes com idade igual ou superior a 16 anos sem evidência de infecção – população com eficácia avaliável

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a dose de reforço em participantes sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *			
	Comirnaty N^a = 4695 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 4671 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia relativa da vacina^e % (95% IC^f)
Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a vacinação de reforço	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos)

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 7 dias após receberem a vacinação de reforço) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) na Visita 1], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a vacinação de reforço.

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a vacinação de reforço até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- Eficácia relativa da vacina do grupo de reforço de Comirnaty em relação ao grupo de placebo (não reforço).
- O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia relativa da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

Imunogenicidade de uma dose de reforço após o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada

A efetividade de uma dose de reforço com Comirnaty (30 µg) em indivíduos que completaram o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada (dose de reforço heteróloga) é inferida a partir de dados de imunogenicidade de um estudo independente dos National Institutes of Health (NIH), o ensaio clínico de Fase 1/2 sem ocultação (NCT04889209), conduzido nos Estados Unidos. Neste estudo, os adultos (intervalo de 19 a 80 anos de idade) que tinham completado o esquema de vacinação primário com um esquema de 2 doses de Moderna 100 µg (N = 51, idade média de 54±17), uma dose única de Janssen (N = 53, idade média de 48±14) ou um esquema de 2 doses de Comirnaty 30 µg (N = 50, idade média de 50±18), pelo menos 12 semanas antes do recrutamento e que não comunicaram quaisquer antecedentes de infecção por SARS-CoV-2, receberam uma dose de reforço de Comirnaty (30 µg). O reforço com Comirnaty induziu um aumento de 36, 12 e 20 vezes o GMR dos títulos neutralizantes após as doses primárias de Janssen, Moderna e Comirnaty, respetivamente.

Também se avaliou o reforço heterólogo com Comirnaty no estudo CoV-BOOST

(EudraCT 2021-002175-19), um ensaio de Fase 2, multicêntrico, aleatorizado, controlado, com a vacinação de reforço com a terceira dose contra a COVID-19, no qual 107 participantes adultos (idade mediana de 71 anos de idade, intervalo interquartil de 54 a 77 anos de idade) foram aleatorizados pelo menos 70 dias após 2 doses da vacina contra a COVID-19 da AstraZeneca. Após a série primária com a vacina contra a COVID-19 da AstraZeneca, a alteração no anticorpo neutralizante NT50 para o

pseudovírus (tipo selvagem) aumentou 21,6 vezes com o reforço heterólogo com a Comirnaty (n = 95).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Comirnaty em todos os subgrupos da população pediátrica para a prevenção da COVID-19 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento.

Toxicidade geral

Os ratos que receberam Comirnaty por via intramuscular (3 doses humanas totais, uma vez por semana, gerando níveis relativamente superiores nos ratos devido às diferenças de peso corporal) demonstraram algum edema e eritema no local de injeção e aumento dos leucócitos (incluindo basófilos e eosinófilos) o que é consistente com uma resposta inflamatória, bem como vacuolização dos hepatócitos na tríade portal sem evidência de lesão hepática. Todos os efeitos foram reversíveis.

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade nem de carcinogenicidade. Não se espera que os componentes da vacina (lípidos e mRNA) tenham potencial genotóxico.

Toxicidade reprodutiva

A toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento foram investigadas em ratos num estudo combinado de fertilidade e de toxicidade para o desenvolvimento em que os ratos-fêmea receberam Comirnaty por via intramuscular antes do acasalamento e durante a gestação (tendo recebido 4 doses humanas completas, que geram níveis relativamente superiores nos ratos devido a diferenças de peso corporal, entre o dia 21 antes do acasalamento e o dia 20 de gestação). As respostas de anticorpos neutralizantes do vírus SARS-CoV-2 estiveram presentes em fêmeas desde antes do acasalamento até ao final do estudo, no dia 21 pós-natal, bem como nos fetos e na ninhada. Não houve efeitos relacionados com a vacinação na fertilidade feminina, na gravidez, ou no desenvolvimento embrionário-fetal ou no desenvolvimento da ninhada. Não existem dados sobre Comirnaty relativamente à transferência transplacentária da vacina ou excreção no leite.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)

1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)

Colesterol

Trometamol

Cloridrato de trometamol

Sacarose

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

Frasco para injetáveis congelado

2 anos se conservado a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. Após a receção, a vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C.

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 6 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frasco para injetáveis descongelado

Conservação e transporte durante um período de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 2 anos.

- Ao mover a vacina para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, o prazo de validade atualizado tem de ser escrito na embalagem exterior e a vacina deve ser utilizada ou eliminada até ao prazo de validade atualizado. O prazo de validade original deve ser riscado.
- Se a vacina for recebida a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, deve ser conservada a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. O prazo de validade na embalagem exterior deve ter sido atualizado para refletir o prazo de validade em refrigeração e o prazo de validade original deve ter sido riscado.

Antes da utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados por um período de até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.

Gestão dos desvios de temperatura durante a conservação refrigerada

- Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis por abrir permanece estável durante um período máximo de 10 semanas quando conservado a temperaturas entre -2 °C e 2 °C, dentro do período de conservação de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C.
- Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis pode ser conservado durante um período máximo de 24 horas a temperaturas entre 8 °C e 30 °C, incluindo o período máximo de 12 horas após a primeira perfuração.

Esta informação destina-se a orientar os profissionais de saúde apenas em caso de desvios temporários de temperatura.

Frasco para injetáveis aberto

A estabilidade química e física foi demonstrada durante 12 horas a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C, incluindo até 6 horas do tempo de transporte. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura exclua os riscos de contaminação microbiana, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar num congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Durante a conservação, minimizar a exposição à luz ambiente e evitar a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta.

Condições de conservação do medicamento após descongelamento e primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

2,25 ml de dispersão num frasco para injetáveis multidose transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha (borracha de bromobutilo sintética) e tampa cinzenta de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio. Cada frasco para injetáveis contém 6 doses, ver secção 6.6.

Embalagens de 10 frascos para injetáveis ou 195 frascos para injetáveis

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty Original/Omicron BA.1 deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico cinzenta** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramas)/dose dispersão injetável** (idade igual ou superior a 12 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar; uma embalagem de 10 frascos para injetáveis pode demorar 6 horas a descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes de utilizar.
- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um período máximo de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Preparação das doses de 0,3 ml

- Antes de utilizar, misture invertendo suavemente 10 vezes os frascos para injetáveis. Não agite.
- Antes de misturar, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas de cor branca a esbranquiçada.
- Depois de misturada, a vacina deve apresentar-se como uma dispersão esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.

- Retire 0,3 ml de Comirnaty Original/Omicron BA.1.
Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.
- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Registe a data/hora apropriada no frasco para injetáveis. Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a primeira perfuração.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1528/006
EU/1/20/1528/007

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de dezembro de 2020
Data da última renovação: 10 de outubro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramas)/dose dispersão injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Frasco para injetáveis de dose única ou multidose com uma tampa cinzenta. Não diluir antes da utilização.

Um frasco para injetáveis de dose única contém 1 dose de 0,3 ml, ver secções 4.2 e 6.6.

Um frasco para injetáveis multidose (2,25 ml) contém 6 doses de 0,3 ml, ver secções 4.2 e 6.6.

Uma dose (0,3 ml) contém 15 microgramas de tozinamerano e 15 microgramas de famtozinamerano, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado, incorporados em nanopartículas lipídicas).

Tozinamerano é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2 (Original). Famtozinamerano é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2 (Ómicron BA.4-5).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão injetável.

A vacina é uma dispersão congelada de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramas)/dose dispersão injetável é indicado para a imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 é administrado por via intramuscular como uma dose única de 0,3 ml para indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos, independentemente do estado de vacinação anterior contra a COVID-19 (ver secções 4.4 e 5.1).

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Gravemente imunocomprometidos com idade igual ou superior a 12 anos

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos, de acordo com as recomendações nacionais (ver secção 4.4).

População pediátrica

Existem formulações pediátricas disponíveis para lactentes com idade igual ou superior a 6 meses e crianças com menos de 12 anos de idade. Para mais informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de outras formulações.

A segurança e eficácia da vacina em lactentes com menos de 6 meses de idade não foram ainda estabelecidas.

Idosos

Não são necessários ajustes da dose em idosos com ≥ 65 anos de idade.

Modo de administração

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramas)/dose dispersão injetável deve ser administrado por via intramuscular (ver secção 6.6). Não diluir antes da utilização.

O local preferencial é o músculo deltoide no braço.

Não injete a vacina por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

A vacina não deve ser misturada na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.

Para precauções antes da administração da vacina, ver a secção 4.4.

Para instruções de descongelamento, manuseamento e eliminação da vacina, ver a secção 6.6.

Frascos para injetáveis de dose única

Os frascos para injetáveis de dose única de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 contêm 1 dose de 0,3 ml de vacina.

- Retire uma única dose de 0,3 ml de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Não junte o excesso de vacina de vários frascos para injetáveis.

Frascos para injetáveis multidose

Os frascos para injetáveis multidose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 contêm 6 doses de 0,3 ml de vacina. Para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis, devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis. Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Não junte o excesso de vacina de vários frascos para injetáveis.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados acontecimentos de anafilaxia. Deve estar imediatamente disponível tratamento médico e supervisão na eventualidade de uma reação anafilática após a administração da vacina.

Recomenda-se uma observação atenta durante, pelo menos, 15 minutos após a vacinação. Não deve administrar-se uma dose subsequente da vacina a indivíduos que apresentaram anafilaxia aquando da dose anterior de Comirnaty.

Miocardite e pericardite

Existe um risco acrescido de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty. Estas doenças podem desenvolver-se em apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino (ver secção 4.8). Os dados disponíveis indicam que a maior parte dos casos recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais.

Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de miocardite e pericardite. Os indivíduos vacinados (incluindo pais ou cuidadores) devem ser instruídos a procurar assistência médica imediata caso desenvolvam sintomas indicativos de miocardite ou pericardite, tais como dor no peito (aguda e persistente), falta de ar ou palpitações após a vacinação.

Os profissionais de saúde devem consultar orientações disponíveis e/ou especialistas nesta área para diagnosticar e tratar esta doença.

Reações relacionadas com ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reação vasovagal (síncope), hiperventilação, ou reações relacionadas com stress (p. ex., tonturas, palpitações, aumento da frequência cardíaca, alterações na tensão arterial, parestesia, hipostesia e sudação), associadas ao processo de vacinação em si. As reações relacionadas com stress são temporárias e resolvem-se por si. Os indivíduos devem ser aconselhados a comunicarem quaisquer sintomas à pessoa que administra a vacina para sua avaliação. É importante que sejam tomadas precauções para evitar lesões causadas por desmaio.

Comorbilidades

A vacinação deve ser adiada em indivíduos que apresentem doença febril aguda grave ou infeção aguda. A presença de uma infeção ligeira e/ou febre baixa não deve causar o adiamento da vacinação.

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

Tal como em outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos que estejam a receber tratamento anticoagulante ou que apresentem trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação (tal como hemofilia) dado que pode ocorrer hemorragia ou hematoma após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia e a segurança da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles a receber tratamento imunossupressor. A eficácia de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode ser inferior em indivíduos imunocomprometidos.

Duração da proteção

Desconhece-se a duração da proteção proporcionada pela vacina, estando esta ainda a ser determinada por ensaios clínicos em curso.

Limitações da efetividade da vacina

Tal como em qualquer vacina, é possível que a vacinação com Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 não proteja todos os indivíduos que recebam a vacina. É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos até 7 dias após a sua vacinação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A administração concomitante de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 com outras vacinas não foi estudada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante a gravidez.

Contudo, uma grande quantidade de dados observacionais provenientes de mulheres grávidas vacinadas com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou um aumento de resultados adversos na gravidez. Embora os dados sobre os resultados de gravidez após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam atualmente limitados, não se observou qualquer aumento do risco de aborto espontâneo. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou

desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Com base em dados disponíveis com outras variantes da vacina, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante a amamentação.

Contudo, não se prevêem efeitos sobre o recém-nascido/bebé amamentado, uma vez que a exposição sistémica da mulher que amamenta à vacina é negligenciável. Os dados observacionais provenientes de mulheres que amamentaram após a vacinação com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente não demonstraram risco de efeitos adversos nos recém-nascidos/bebés amamentados. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos com animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

Os efeitos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 foi deduzida a partir de dados da segurança de Comirnaty e de vacinas adaptadas para a Ómicron.

Comirnaty 30 µg

Participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

No Estudo 2, um total de 22 026 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam, pelo menos, 1 dose de Comirnaty e um total de 22 021 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam placebo (incluindo 138 e 145 adolescentes com 16 e 17 anos de idade nos grupos da vacina e de placebo, respetivamente). Um total de 20 519 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam 2 doses de Comirnaty.

No momento da análise do Estudo 2, com data de fecho de dados de 13 de março de 2021 para o período de seguimento controlado com placebo, em ocultação, até às datas de desocultação dos participantes, um total de 25 651 (58,2%) participantes (13 031 participantes que receberam Comirnaty e 12 620 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 16 anos, foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose. Esta análise incluiu um total de 15 111 participantes (7704 participantes que receberam Comirnaty e 7407 participantes que receberam placebo) com idade entre os 16 e os 55 anos, e um total de 10 540 participantes (5327 participantes que receberam Comirnaty e 5213 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 56 anos.

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam 2 doses, foram dor no local de injeção (>80%), fadiga (>60%), cefaleias (>50%), mialgia (>40%), arrepios (>30%), artralgia (>20%), pirexia e tumefação no local de injeção (>10%). Geralmente, foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação. Uma frequência ligeiramente inferior de reatogenicidade foi associada à idade mais avançada.

O perfil de segurança em 545 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam Comirnaty e que eram seropositivos para o vírus SARS-CoV-2 no início do estudo foi semelhante ao observado na população em geral.

Adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise do seguimento da segurança de longa duração do Estudo 2, 2260 adolescentes (1131 que receberam Comirnaty e 1129 que receberam placebo) tinham entre 12 e 15 anos de idade. Destes, 1559 adolescentes (786 que receberam Comirnaty e 773 que receberam placebo) foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose de Comirnaty.

O perfil global de segurança de Comirnaty em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes nos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que receberam 2 doses, foram: dor no local da injeção ($> 90\%$), fadiga e cefaleia ($> 70\%$), mialgia e arrepios ($> 40\%$), artralgia e pirexia ($> 20\%$).

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após a dose de reforço

Um subconjunto de participantes do Estudo 2 de Fase 2/3, com 306 adultos, com idade entre os 18 e 55 anos, que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty, aproximadamente, 6 meses (intervalo de 4,8 a 8,0 meses) depois de receberem a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 8,3 meses (intervalo de 1,1 a 8,5 meses) e 301 participantes foram seguidos durante ≥ 6 meses após a dose de reforço até à data de *cutoff* dos dados (22 de novembro de 2021).

O perfil global de segurança da dose de reforço foi semelhante ao que foi observado após 2 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade entre os 18 e 55 anos foram dor no local de injeção ($> 80\%$), fadiga ($> 60\%$), cefaleia ($> 40\%$), mialgia ($> 30\%$), arrepios e artralgia ($> 20\%$).

No Estudo 4, um estudo controlado por placebo sobre a dose de reforço, participantes com idade igual ou superior a 16 anos do Estudo 2 receberam uma dose de reforço de Comirnaty (5081 participantes), ou placebo (5044 participantes), pelo menos, 6 meses após a segunda dose de Comirnaty. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 2,8 meses (intervalo de 0,3 a 7,5 meses) após a dose de reforço no período de seguimento em ocultação controlado por placebo até à data de fecho de dados (8 de fevereiro de 2022). Destes, 1281 participantes (895 com Comirnaty e 386 com placebo) foram seguidos durante ≥ 4 meses após a dose de reforço de Comirnaty. Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Um subconjunto de participantes do estudo 2 de Fase 2/3 composto por 825 adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty cerca de 11,2 meses (intervalo de 6,3 a 20,1 meses) após terem recebido a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 9,5 meses (intervalo de 1,5 a 10,7 meses) com base em dados até à data de *cutoff* (3 de novembro de 2022). Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Dose de reforço após o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada

Não foram identificadas quaisquer questões novas de segurança em 5 estudos independentes sobre a utilização de uma dose de reforço de Comirnaty em indivíduos que tinham completado o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada (dose de reforço heteróloga) (ver secção 5.1).

Comirnaty adaptada para a Ómicron

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após uma dose de reforço de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quarta dose)

Num subconjunto do estudo 5 (Fase 2/3), 107 participantes dos 12 aos 17 anos de idade, 313 participantes dos 18 aos 55 anos de idade e 306 participantes com idade igual ou superior a 56 anos que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) 5,4 a 16,9 meses após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tiveram uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,5 meses.

O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 foi semelhante ao observado após 3 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 12 anos foram dor no local de injeção (> 60%), fadiga (> 50%), cefaleias (> 40%), mialgia (> 20%), arrepios (> 10%) e artralgia (> 10%).

Lista tabelada de reações adversas em estudos clínicos de Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e experiência pós-comercialização de Comirnaty em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão indicadas em baixo de acordo com as seguintes categorias de frequência: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10\ 000$), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e experiência pós-comercialização de Comirnaty em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Linfadenopatia ^a
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Reações de hipersensibilidade (p. ex., erupção cutânea, prurido, urticária ^b , angioedema ^b)
	Desconhecido	Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Tonturas ^d ; letargia
	Raros	Paralisia facial periférica aguda ^c
	Desconhecido	Parestesia ^d ; hipostesia ^d
Cardiopatias	Muito raros	Miocardite ^d ; pericardite ^d
Afeções gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia ^d
	Frequentes	Náuseas; vômitos ^d
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Hiperidrose; suores noturnos
	Desconhecido	Eritema multiforme ^d
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia; mialgia
	Pouco frequentes	Dor nas extremidades ^e
Doenças do sistema reprodutor e da mama	Desconhecido	Fluxo menstrual abundante ^h
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor no local de injeção; fadiga; arrepios; pirexia ^f ; tumefação no local de injeção

	Frequentes	Rubor no local de injeção
	Pouco frequentes	Astenia; mal-estar geral; prurido no local de injeção
	Desconhecido	Edema extenso do membro vacinado ^d ; edema facial ^g

- Em participantes com idade igual ou superior a 5 anos, foi observada uma frequência superior de linfadenopatia após uma dose de reforço ($\leq 2,8\%$) do que após doses primárias ($\leq 0,9\%$) da vacina.
- A categoria de frequência para urticária e angioedema foi raras.
- Durante o período de seguimento de segurança do ensaio clínico e até 14 de novembro de 2020, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda no grupo de placebo.
- Reação adversa determinada após a autorização.
- Refere-se ao braço vacinado.
- Observou-se uma maior frequência de piroxia após a segunda dose em comparação com a primeira dose.
- Na fase de pós-comercialização foi notificado edema facial em pessoas vacinadas com história de preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis.
- A maioria dos casos parece de natureza não grave e temporária.

Descrição de reações adversas selecionadas

Miocardite e pericardite

O risco acrescido de miocardite após a vacinação com Comirnaty é mais elevado em jovens do sexo masculino (ver secção 4.4).

Dois grandes estudos farmacoepidemiológicos europeus avaliaram o risco acrescido em jovens do sexo masculino após a segunda dose de Comirnaty. Um estudo demonstrou que, num período de 7 dias após a segunda dose, ocorreram cerca de mais 0,265 (IC de 95%: 0,255 - 0,275) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 12 e os 29 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas. Noutro estudo, num período de 28 dias após a segunda dose, registaram-se mais 0,56 (IC de 95%: 0,37 - 0,74) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 16 e os 24 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas.

Dados limitados indicam que o risco de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty em crianças com idade entre os 5 e 11 anos parece ser inferior do que entre os 12 e os 17 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e que incluam o número de lote se disponível.

4.9 Sobredosagem

Estão disponíveis dados sobre a sobredosagem de 52 participantes incluídos no ensaio clínico que, devido a um erro na diluição, receberam 58 microgramas de Comirnaty. Os indivíduos vacinados não apresentaram qualquer aumento na reatogenicidade ou reações adversas.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização dos sinais vitais e o possível tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas virais, código ATC: J07BN01

Mecanismo de ação

O RNA mensageiro com nucleósido modificado em Comirnaty está formulado em nanopartículas lipídicas, permitindo que o RNA não replicante entre nas células hospedeiras, com consequente expressão transitória direta do antígeno S do vírus SARS-CoV-2. O mRNA codifica a proteína S (*Spike*) integral ligada à membrana, com duas mutações pontuais na hélice central. A mutação destes dois aminoácidos para a prolina bloqueia a proteína S (*Spike*) numa conformação pré-fusão antigenicamente preferida. A vacina induz respostas de imunidade mediada por células e anticorpos neutralizantes contra o antígeno S (*Spike*), o que pode contribuir para a proteção contra a COVID-19.

Eficácia

Comirnaty adaptada para a Ómicron

Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após o reforço (quarta dose)

Numa análise de um subconjunto do estudo 5, 105 participantes dos 12 aos 17 anos de idade, 297 participantes dos 18 aos 55 anos de idade e 286 participantes com idade igual ou superior a 56 anos que tinham recebido anteriormente um esquema primário com 2 doses e uma dose de reforço com Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Nos participantes dos 12 aos 17 anos de idade, dos 18 aos 55 anos de idade e com idade igual ou superior a 56 anos, 75,2%, 71,7% e 61,5% eram positivos para o SARS-CoV-2 no início do estudo, respetivamente.

As análises de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra a Ómicron BA.4-5 e contra a estirpe de referência entre os participantes com idade igual ou superior a 56 anos que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no estudo 5 comparativamente a um subconjunto de participantes do estudo 4 que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty demonstraram a superioridade de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 em relação a Comirnaty, com base no rácio da média geométrica (GMR) e não inferioridade com base na diferença nas taxas de resposta serológica, no que diz respeito à resposta anti-Ómicron BA.4-5 e não inferioridade da resposta imune anti-estirpe de referência com base no GMR (Tabela 2).

As análises de NT50 contra a Ómicron BA.4-5 entre participantes dos 18 aos 55 anos de idade comparativamente a participantes com idade igual ou superior a 56 anos que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no estudo 5 demonstraram a não inferioridade da resposta anti-Ómicron BA.4-5 entre os participantes dos 18 aos 55 anos de idade comparativamente aos participantes com idade igual ou superior a 56 anos, tanto para o GMR como para a diferença nas taxas de resposta serológica (Tabela 2).

O estudo também avaliou o nível de NT50 da resposta anti-Ómicron BA.4-5 SARS-CoV-2 e anti-estirpes de referência pré-vacinação e 1 mês após a vacinação em participantes que receberam um reforço (quarta dose) (Tabela 3).

Tabela 2. GMTs contra o SARS-CoV-2 (NT50) e diferença nas percentagens de participantes com resposta serológica 1 mês após o esquema de vacinação – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 do estudo 5 e Comirnaty do subconjunto do estudo 4 – participantes com ou sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 – população de imunogenicidade avaliável

GMTs contra o SARS-CoV-2 (NT50) 1 mês após o esquema de vacinação								
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Estudo 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Subconjunto do estudo 4 Comirnaty		Comparação entre grupos etários	Comparação entre grupos de vacina
	Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais		56 anos de idade ou mais		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Dos 18 aos 55 anos/≥ 56 anos de idade	≥ 56 anos de idade Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^a	GMT ^b (IC 95% ^b)	n ^a	GMT ^b (IC 95% ^b)	GMR ^c (IC 95% ^c)	GMR ^c (IC 95% ^c)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Estirpe de referência – NT50 (título) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Diferença na percentagem de participantes com resposta serológica 1 mês após o esquema de vacinação								
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Subconjunto do estudo 4 Comirnaty		Comparação entre grupos etários	Comparação entre grupos de vacina ≥ 56 anos de idade
	Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais		56 anos de idade ou mais		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Dos 18 aos 55 anos/≥ 56 anos de idade	≥ 56 anos de idade Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^j)	Diferença ^k (IC 95% ^l)	Diferença ^k (IC 95% ^l)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; MQ = mínimos quadrados; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

Nota: a resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo. Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado $\geq 4 \times$ LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times$ LLOQ.
- Os GMR e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação da diferença das médias dos MQ e dos IC correspondentes, com base na análise de títulos neutralizantes transformados logaritmicamente utilizando um modelo de regressão linear com termos de título neutralizante (escala log) no início do estudo e grupo de vacina ou grupo etário.

- d. Os NT50 para o SARS-CoV-2 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.5).
- e. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 0,67.
- f. É declarada superioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 1.
- g. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 0,67 e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,80$.
- h. N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal pré-vacinação e no referido ponto temporal de colheita. Este valor é o denominador para o cálculo da percentagem.
- i. n = Número de participantes com resposta serológica para o referido ensaio no referido ponto temporal de colheita.
- j. IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.
- k. Diferença nas proporções, expressa em percentagem.
- l. IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por categoria de título neutralizante no início do estudo ($<$ mediana, \geq mediana) para a diferença entre proporções. A mediana dos títulos neutralizantes no início do estudo foi calculada nos dados agrupados em 2 grupos comparadores.
- m. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença das percentagens de participantes com resposta serológica é $> -10\%$.
- n. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença das percentagens de participantes com resposta serológica é $> -5\%$.

Tabela 3. Média geométrica dos títulos – subconjuntos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 do estudo 5 – antes de e 1 mês após reforço (quarta dose) – participantes com idade igual ou superior a 12 anos – com ou sem evidência de infecção – população de imunogenicidade avaliável

Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Ponto temporal da colheita ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Dos 12 aos 17 anos de idade		Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais	
		n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	Pré-vacinação	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mês	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	Pré-vacinação	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mês	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- a. Tempos especificados no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- b. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- c. Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times$ LLOQ.
- d. Os NT50 para o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4-5).

Comirnaty 30 µg

Estudo 2 é um estudo de Fase 1/2/3 multicêntrico, multinacional, aleatorizado, controlado por placebo, com ocultação do observador, para seleção de vacina-candidata, e determinação da dose e eficácia com participantes de idade igual ou superior a 12 anos. A aleatorização foi estratificada por idade: 12 a 15 anos de idade, 16 a 55 anos de idade, ou idade igual ou superior a 56 anos, com um mínimo de 40% dos participantes no estrato ≥ 56 anos. O estudo excluiu participantes imunocomprometidos e que tinham diagnóstico clínico ou microbiológico prévio de COVID-19. Foram incluídos participantes com doença preexistente estável, definida como doença que não necessitou de alteração significativa no tratamento ou hospitalização por agravamento da doença durante as 6 semanas anteriores à inclusão, bem como participantes com infecção estável conhecida com o vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite C (VHC) ou vírus da hepatite B (VHB).

Eficácia em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

Na Fase 2/3 do Estudo 2, com base nos dados acumulados até 14 de novembro de 2020, foram aleatorizados aproximadamente 44 000 participantes num rácio 1:1 para receber 2 doses da vacina aprovada inicialmente de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. As análises de eficácia incluíram participantes que tinham recebido a segunda dose no prazo de 19 a 42 dias após a primeira administração. A maioria (93,1%) dos indivíduos vacinados receberam a segunda dose 19 a 23 dias após a primeira dose. Está previsto o seguimento dos participantes até 24 meses após a Dose 2, para avaliações de segurança e eficácia contra a COVID-19. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 14 dias antes e depois da administração de uma vacina contra a gripe, para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 60 dias antes ou depois de receberem derivados sanguíneos/plasmáticos ou imunoglobulinas até ao final do estudo para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo.

A população para a análise do parâmetro primário de eficácia incluiu 36 621 participantes com idade igual ou superior a 12 anos (18 242 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 18 379 no grupo de placebo), sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda dose. Além disso, 134 participantes tinham entre 16 e 17 anos de idade (66 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 68 no grupo de placebo) e 1616 participantes tinham 75 anos de idade ou mais (804 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 812 no grupo de placebo).

Aquando da análise primária de eficácia, os participantes tinham sido seguidos para COVID-19 sintomática durante um total de 2214 pessoa-anos no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e durante um total de 2222 pessoa-anos no grupo de placebo.

Não houve diferenças clínicas significativas na eficácia global da vacina em participantes com risco de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbilidades que aumentem o risco de COVID-19 grave (p. ex., asma, índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², doença pulmonar crónica, diabetes *mellitus*, hipertensão).

As informações sobre a eficácia da vacina estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infeção no período de 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias)

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *			
Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 18 198 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)^e
Todos os participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 a 64 anos de idade	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 anos de idade ou mais	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 a 74 anos de idade	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 anos de idade ou mais	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente

com COVID-19 [*Definição de caso: (pelo menos 1 de) febre, início ou agravamento de tosse, início ou agravamento de falta de ar, arrepios, início ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato, dor de garganta, diarreia ou vômitos.]

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 7 dias após receberem a última dose) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância. IC não ajustado para multiplicidade.

A eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 para a prevenção da primeira ocorrência de COVID-19 a partir do período de 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 94,6% (intervalo de confiança de 95% de 89,6% a 97,6%) em participantes com idade igual ou superior a 16 anos, com ou sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2.

Além disso, análises de subgrupos do parâmetro de eficácia primária mostraram estimativas de pontos de eficácia semelhantes entre sexos, grupos étnicos, e participantes com comorbilidades associadas a um risco elevado de COVID-19 grave.

Foram efetuadas análises da eficácia atualizadas com casos adicionais de COVID-19 confirmados acumulados durante o seguimento controlado com placebo, em ocultação, representando um período de até 6 meses após a Dose 2 na população de eficácia.

A informação atualizada de eficácia da vacina está apresentada na Tabela 5.

Tabela 5. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2* antes dos 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias) durante o período de seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 20 998 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC^e)
Todos os participantes ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 a 64 anos de idade	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 anos de idade ou mais	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 a 74 anos de idade	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 anos de idade ou mais	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

- * Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.
- N = Número de participantes no grupo especificado.
 - n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
 - Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
 - n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
 - O intervalo de confiança (IC) de 95%, bilateral, para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
 - Incluiu casos confirmados em participantes com 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19; 16 no grupo do placebo.

Na análise da eficácia atualizada, a eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da primeira ocorrência de COVID-19, 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 91,1% (IC 95% de 88,8% a 93,0%) durante o período em que as variantes Wuhan/tipo selvagem e Alfa eram as estirpes predominantes em circulação, em participantes na população de eficácia avaliável, com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Para além disso, as análises da eficácia atualizadas por subgrupo revelaram estimativas de eficácia pontuais semelhantes entre géneros, grupos étnicos, geografia e participantes com comorbilidades médicas e obesidade associadas a um elevado risco de COVID-19 grave.

Eficácia contra a COVID-19 grave

As análises da eficácia atualizadas referentes aos parâmetros de avaliação secundários de eficácia dão suporte a um benefício da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da COVID-19 grave.

Desde 13 de março de 2021, a eficácia da vacina contra a COVID-19 grave é apresentada apenas para participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 (Tabela 6), uma vez que as contagens de casos de COVID-19 em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foram as mesmas que nos participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2, tanto no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 como no do placebo.

Tabela 6. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 grave em participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2* com base na *Food and Drug Administration* (FDA)* após a Dose 1 ou a partir de 7 dias após a Dose 2 no seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 casos n1^a Tempo de vigilância (n2^b)	Placebo casos n1^a Tempo de vigilância (n2^b)	Eficácia da vacina % (95% IC^c)
Após a Dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dias após a Dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Doença grave por COVID-19, conforme definição da FDA, é COVID-19 confirmada e presença de, pelo menos, 1 dos seguintes:

- Sinais clínicos em repouso indicativos de doença sistémica grave (frequência respiratória ≥ 30 ciclos por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 batimentos por minuto, saturação de oxigénio $\leq 93\%$ com ar ambiente e ao nível do mar, ou com uma razão de pressão parcial de oxigénio no sangue arterial para

- fração inspirada de oxigênio < 300 mmHg);
- Falência respiratória [definida como a necessidade de oxigênio de elevado fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)];
 - Evidência de choque (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, pressão arterial diastólica < 60 mmHg ou necessidade de vasopressores);
 - Disfunção renal, hepática ou neurológica aguda, significativa;
 - Admissão numa unidade de cuidados intensivos;
 - Morte.
- a. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
 - b. n2 = Número de participantes em risco de corresponderem ao parâmetro de avaliação.
 - c. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
 - d. Eficácia avaliada com base em toda a população (com intenção de tratar modificada) de eficácia disponível da Dose 1, a qual incluiu todos os participantes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose da intervenção em estudo.
 - e. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 vai desde a Dose 1 até ao final do período de vigilância.
 - f. Eficácia avaliada com base na população de eficácia avaliável (7 Dias), a qual incluiu todos os participantes elegíveis aleatorizados que receberam todas as doses da intervenção em estudo, conforme aleatorizados na janela predefinida, não apresentam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.
 - g. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

Eficácia e imunogenicidade em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise inicial do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (representando uma mediana da duração do seguimento de > 2 meses após a Dose 2) sem evidência de infeção prévia, não houve casos em 1005 participantes que receberam a vacina e 16 casos em 978 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 75,3; 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 18 casos em 1110 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 78,1; 100,0).

Foram realizadas análises da eficácia atualizadas com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos sem evidência de infeção prévia, não houve casos em 1057 participantes que receberam a vacina e 28 casos em 1030 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 86,8; 100,0) durante o período em que a variante Alfa era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 30 casos em 1109 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 87,5; 100,0).

No Estudo 2, realizou-se, um mês após a segunda dose, uma análise dos títulos neutralizantes do SARS-CoV-2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes sem evidência serológica ou virológica de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até um mês após a segunda dose, comparando a resposta dos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (n = 190) com a resposta dos participantes com idade entre os 16 e 25 anos (n = 170).

O rácio dos títulos expressos em média geométrica (GMT) entre a faixa etária dos 12 aos 15 anos e a faixa etária dos 16 aos 25 anos foi de 1,76, com um IC bilateral 95% de 1,47 a 2,10. Deste modo, o

critério de não inferioridade de 1,5 vezes foi satisfeito, uma vez que o limite inferior do IC bilateral de 95% para o rácio da média geométrica (GMR) foi de $> 0,67$.

Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 18 anos – após a dose de reforço

A efetividade de uma dose de reforço de Comirnaty baseou-se numa avaliação de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra o SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) no Estudo 2. Neste estudo, a dose de reforço foi administrada 5 a 8 meses (mediana de 7 meses) após a segunda dose. No Estudo 2, a comparação das análises dos NT50 1 mês após a dose de reforço em relação a 1 mês após a série primária, em indivíduos entre os 18 e 55 anos de idade que não apresentavam qualquer evidência serológica ou virológica de infeção prévia pelo SARS-CoV-2 até 1 mês após a vacinação de reforço, demonstraram não inferioridade tanto para o rácio da média geométrica (GMR) como para a diferença nas taxas de resposta serológica. A resposta serológica de um participante foi definida como a obtenção de uma subida ≥ 4 vezes nos NT50 em relação ao início do estudo (antes da série primária). Estas análises estão resumidas na Tabela 7.

Tabela 7. Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – comparação do GMT e da taxa de resposta serológica entre 1 mês após a dose de reforço e 1 mês após a série primária – participantes entre os 18 e 55 anos de idade sem evidência de infeção até 1 mês após a dose de reforço* – população de imunogenicidade avaliável para a dose de reforço[±]

	N	1 mês após a dose de reforço (IC 95%)	1 mês após a série primária (IC 95%)	1 mês após a dose de reforço - 1 mês após a série primária (IC 97,5%)	Satisfaz o objetivo de não inferioridade (S/N)
Média geométrica de 50% de títulos neutralizantes (GMT)^b	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	S ^d
Taxa de resposta serológica (%) para 50% de títulos neutralizantes[†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5% ^g (1,0%; 7,9% ^h)	S ⁱ

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave -; S/N = sim/não.

[†] Foram determinados NT50 do SARS-CoV-2 utilizando o Ensaio de Microneutralização do Vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus repórter fluorescente derivado da estirpe USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra de NT50 é definida como a diluição de soro recíproca com a qual 50% do vírus é neutralizado.

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 1 mês depois de terem recebido uma dose de reforço de Comirnaty) de infeção prévia pelo SARS-CoV-2 (i.e., anticorpos com N-ligante [soro] negativos e SARS-CoV-2 não detetado por NAAT [exsudado nasal]) e que apresentaram um teste NAAT negativo (exsudado nasal) em qualquer visita não programada até 1 mês após a dose de reforço.

[±] Todos os participantes elegíveis que tinham recebido 2 doses de Comirnaty, conforme inicialmente aleatorizados, tendo a Dose 2 sido recebida na janela predefinida (no período de 19 a 42 dias após a Dose 1), receberam uma dose de reforço de Comirnaty, tinham pelo menos 1 resultado válido e determinado de imunogenicidade após a dose de reforço, com base numa colheita de sangue, num período de tempo apropriado (no período de 28 a 42 dias após a dose de reforço), e não apresentavam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.

a. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados em ambos os pontos temporais de colheita de amostras, na janela especificada.

b. Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição t de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times \text{LLOQ}$.

- c. Os GMR e IC de 97,5% bilaterais foram calculados por exponenciação das diferenças médias dos logaritmos do ensaio e dos IC correspondentes (com base na distribuição t de Student).
- d. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para o GMR for $> 0,67$ e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,80$.
- e. n = Número de participantes com resultados válidos e determinados de ensaio para o ensaio especificado, no início do estudo, 1 mês após a Dose 2 e 1 mês após a dose de reforço na janela especificada. Estes valores são os denominadores para o cálculo das percentagens.
- f. Número de participantes com resposta serológica para o ensaio indicado com a dada dose/ponto temporal de colheita da amostra.
- g. Diferença em termos de proporções, expressa em percentagem (1 mês após a dose de reforço – 1 mês após a Dose 2).
- h. IC bilateral de Wald, ajustado, para a diferença em termos de proporções, expressa em percentagem.
- i. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para a diferença em termos de percentagem for $> -10\%$.

Eficácia relativa da vacina em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após a dose de reforço

Uma análise de eficácia preliminar do Estudo 4, um estudo controlado por placebo sobre a dose de reforço realizado com, aproximadamente, 10 000 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que foram incluídos a partir do Estudo 2, avaliou os casos confirmados de COVID-19 acumulados no período de, pelo menos, 7 dias após a vacinação de reforço até à data de fecho de dados de 5 de outubro de 2021, o que representa uma mediana de 2,5 meses de seguimento após a dose de reforço. A dose de reforço foi administrada 5 a 13 meses (mediana de 11 meses) após a segunda dose. Foi avaliada a eficácia da vacina com a dose de reforço de Comirnaty após a série primária relativa ao grupo de reforço placebo que apenas recebeu a dose da série primária.

A informação sobre a eficácia relativa da vacina nos participantes com idade igual ou superior a 16 anos sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 é apresentada na Tabela 8. A eficácia relativa da vacina nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 foi de 94,6% (intervalo de confiança de 95% entre 88,5% e 97,9%), semelhante à verificada nos participantes sem evidência de infeção prévia. Os casos primários de COVID-19 observados no período de 7 dias após a vacinação de reforço foram 7 casos primários no grupo de Comirnaty e 124 casos primários no grupo de placebo.

Tabela 8. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a vacinação de reforço – participantes com idade igual ou superior a 16 anos sem evidência de infeção – população com eficácia avaliável

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a dose de reforço em participantes sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *			
	Comirnaty N^a = 4695 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 4671 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia relativa da vacina^e % (95% IC^f)
Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a vacinação de reforço	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos)

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 7 dias após receberem a vacinação de reforço) de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) na Visita 1], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a vacinação de reforço.

- a. N = Número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a vacinação de reforço até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- e. Eficácia relativa da vacina do grupo de reforço de Comirnaty em relação ao grupo de placebo (não reforço).
- f. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia relativa da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

Imunogenicidade de uma dose de reforço após o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada

A efetividade de uma dose de reforço com Comirnaty (30 µg) em indivíduos que completaram o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada (dose de reforço heteróloga) é inferida a partir de dados de imunogenicidade de um estudo independente dos National Institutes of Health (NIH), o ensaio clínico de Fase 1/2 sem ocultação (NCT04889209), conduzido nos Estados Unidos. Neste estudo, os adultos (intervalo de 19 a 80 anos de idade) que tinham completado o esquema de vacinação primário com um esquema de 2 doses de Moderna 100 µg (N = 51, idade média de 54±17), uma dose única de Janssen (N = 53, idade média de 48±14) ou um esquema de 2 doses de Comirnaty 30 µg (N = 50, idade média de 50±18), pelo menos 12 semanas antes do recrutamento e que não comunicaram quaisquer antecedentes de infeção por SARS-CoV-2, receberam uma dose de reforço de Comirnaty (30 µg). O reforço com Comirnaty induziu um aumento de 36, 12 e 20 vezes o GMR dos títulos neutralizantes após as doses primárias de Janssen, Moderna e Comirnaty, respetivamente.

Também se avaliou o reforço heterólogo com Comirnaty no estudo CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), um ensaio de Fase 2, multicêntrico, aleatorizado, controlado, com a vacinação de reforço com a terceira dose contra a COVID-19, no qual 107 participantes adultos (idade mediana de 71 anos de idade, intervalo interquartil de 54 a 77 anos de idade) foram aleatorizados pelo menos 70 dias após 2 doses da vacina contra a COVID-19 da AstraZeneca. Após a série primária com a vacina contra a COVID-19 da AstraZeneca, a alteração no anticorpo neutralizante NT50 para o pseudovírus (tipo selvagem) aumentou 21,6 vezes com o reforço heterólogo com a Comirnaty (n = 95).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Comirnaty em todos os subgrupos da população pediátrica para a prevenção da COVID-19 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento.

Toxicidade geral

Os ratos que receberam Comirnaty por via intramuscular (3 doses humanas totais, uma vez por semana, gerando níveis relativamente superiores nos ratos devido às diferenças de peso corporal) demonstraram algum edema e eritema no local de injeção e aumento dos leucócitos (incluindo basófilos e eosinófilos) o que é consistente com uma resposta inflamatória, bem como vacuolização dos hepatócitos na tríade portal sem evidência de lesão hepática. Todos os efeitos foram reversíveis.

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade nem de carcinogenicidade. Não se espera que os componentes da vacina (lípidos e mRNA) tenham potencial genotóxico.

Toxicidade reprodutiva

A toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento foram investigadas em ratos num estudo combinado de fertilidade e de toxicidade para o desenvolvimento em que os ratos-fêmea receberam Comirnaty por via intramuscular antes do acasalamento e durante a gestação (tendo recebido 4 doses humanas completas, que geram níveis relativamente superiores nos ratos devido a diferenças de peso corporal, entre o dia 21 antes do acasalamento e o dia 20 de gestação). As respostas de anticorpos neutralizantes do vírus SARS-CoV-2 estiveram presentes em fêmeas desde antes do acasalamento até ao final do estudo, no dia 21 pós-natal, bem como nos fetos e na ninhada. Não houve efeitos relacionados com a vacinação na fertilidade feminina, na gravidez, ou no desenvolvimento embrionário-fetal ou no desenvolvimento da ninhada. Não existem dados sobre Comirnaty relativamente à transferência transplacentária da vacina ou excreção no leite.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

((4-hidroxitil)azano-diil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)

1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)

Colesterol

Trometamol

Cloridrato de trometamol

Sacarose

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

Frasco para injetáveis congelado

2 anos se conservado a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. Após a receção, a vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C.

Frascos para injetáveis de dose única

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis de dose única da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 2 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frascos para injetáveis multidose

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis multidose da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante

6 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frasco para injetáveis descongelado

Conservação e transporte durante um período de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 2 anos.

- Ao mover a vacina para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, o prazo de validade atualizado tem de ser escrito na embalagem exterior e a vacina deve ser utilizada ou eliminada até ao prazo de validade atualizado. O prazo de validade original deve ser riscado.
- Se a vacina for recebida a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, deve ser conservada a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. O prazo de validade na embalagem exterior deve ter sido atualizado para refletir o prazo de validade em refrigeração e o prazo de validade original deve ter sido riscado.

Antes da utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados por um período de até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.

Gestão dos desvios de temperatura durante a conservação refrigerada

- Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis por abrir permanece estável durante um período máximo de 10 semanas quando conservado a temperaturas entre -2 °C e 2 °C, dentro do período de conservação de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C.
- Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis pode ser conservado durante um período máximo de 24 horas a temperaturas entre 8 °C e 30 °C, incluindo o período máximo de 12 horas após a primeira perfuração.

Esta informação destina-se a orientar os profissionais de saúde apenas em caso de desvios temporários de temperatura.

Frasco para injetáveis aberto

A estabilidade química e física foi demonstrada durante 12 horas a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C, incluindo até 6 horas do tempo de transporte. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura exclua os riscos de contaminação microbiana, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar num congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Durante a conservação, minimizar a exposição à luz ambiente e evitar a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta.

Condições de conservação do medicamento após descongelamento e primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dispersão é fornecido num frasco para injetáveis transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha (borracha de bromobutilo sintética) e tampa cinzenta de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio.

Um frasco para injetáveis de dose única contém 1 dose de 0,3 ml, ver secções 4.2 e 6.6.

Um frasco para injetáveis multidose (2,25 ml) contém 6 doses de 0,3 ml, ver secções 4.2 e 6.6.

Embalagens de 10 frascos para injetáveis de dose única.

Embalagens de 10 frascos para injetáveis multidose ou 195 frascos para injetáveis multidose.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico cinzenta** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty Original BA.4-5 (15/15 microgramas)/dose dispersão injetável** (idade igual ou superior a 12 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes de utilizar.
 - Frascos para injetáveis de dose única: uma embalagem de 10 frascos para injetáveis de dose única pode demorar 2 horas a descongelar.
 - Frascos para injetáveis multidose: uma embalagem de 10 frascos para injetáveis multidose pode demorar 6 horas a descongelar.
- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um período máximo de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Preparação das doses de 0,3 ml

- Antes de utilizar, misture invertendo suavemente 10 vezes os frascos para injetáveis. Não agite.
- Antes de misturar, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas de cor branca a esbranquiçada.
- Depois de misturada, a vacina deve apresentar-se como uma dispersão esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Verifique se o frasco para injetáveis é de dose única ou multidose e siga as instruções de manuseamento aplicáveis a seguir fornecidas:
 - Frascos para injetáveis de dose única
 - Retire uma única dose de 0,3 ml de vacina.
 - Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
 - Frasco para injetáveis multidose
 - Os frascos para injetáveis multidose contêm 6 doses de 0,3 ml cada.
 - Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antissética de utilização única.
 - Retire 0,3 ml de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 6 doses de um

único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Registe a data/hora apropriada no frasco para injetáveis. Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a primeira perfuração.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Frascos para injetáveis de dose única

EU/1/20/1528/014

Frascos para injetáveis multidose

EU/1/20/1528/008

EU/1/20/1528/009

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de dezembro de 2020

Data da última renovação: 10 de outubro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramas)/dose concentrado para dispersão injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Frasco para injetáveis multidose com uma tampa laranja que tem de ser diluído antes da utilização.

Um frasco para injetáveis (1,3 ml) contém 10 doses de 0,2 ml após a diluição, ver secções 4.2 e 6.6.

Uma dose (0,2 ml) contém 5 microgramas de tozinamerano e 5 mg de famtozinamerano, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado, incorporados em nanopartículas lipídicas).

Tozinamerano é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2 (Original). Famtozinamerano é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2 (Ómicron BA.4-5).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para dispersão injetável (concentrado estéril).

A vacina é uma dispersão congelada de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramas)/dose concentrado para dispersão injetável é indicado para a imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com idade entre os 5 e 11 anos.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 é administrado por via intramuscular após a diluição como uma dose única de 0,2 ml para crianças com idade entre os 5 e 11 anos, independentemente do estado de vacinação anterior contra a COVID-19 (ver secções 4.4 e 5.1).

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Gravemente imunocomprometidos com idade igual ou superior a 5 anos

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos, de acordo com as recomendações nacionais (ver secção 4.4).

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramas)/dose deve ser utilizado apenas para crianças com idade entre os 5 e 11 anos.

População pediátrica

Existem formulações pediátricas disponíveis para lactentes com idade entre 6 meses e 4 anos. Para mais informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de outras formulações.

A segurança e eficácia da vacina em lactentes com menos de 6 meses de idade não foram ainda estabelecidas.

Modo de administração

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramas)/dose concentrado para dispersão injetável deve ser administrado por via intramuscular após a diluição (ver secção 6.6).

Após a diluição, os frascos para injetáveis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 contêm 10 doses de 0,2 ml de vacina. Para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis, devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis. Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Não junte o excesso de vacina de vários frascos para injetáveis.

O local preferencial é o músculo deltoide no braço.

Não injete a vacina por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

A vacina não deve ser misturada na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.

Para precauções antes da administração da vacina, ver a secção 4.4.

Para instruções de descongelamento, manuseamento e eliminação da vacina, ver a secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados acontecimentos de anafilaxia. Deve estar imediatamente disponível tratamento médico e supervisão na eventualidade de uma reação anafilática após a administração da vacina.

Recomenda-se uma observação atenta durante, pelo menos, 15 minutos após a vacinação. Não deve administrar-se uma dose subsequente da vacina a indivíduos que apresentaram anafilaxia aquando da dose anterior de Comirnaty.

Miocardite e pericardite

Existe um risco acrescido de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty. Estas doenças podem desenvolver-se em apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino (ver secção 4.8). Os dados disponíveis indicam que a maior parte dos casos recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais.

Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de miocardite e pericardite. Os indivíduos vacinados (incluindo pais ou cuidadores) devem ser instruídos a procurar assistência médica imediata caso desenvolvam sintomas indicativos de miocardite ou pericardite, tais como dor no peito (aguda e persistente), falta de ar ou palpitações após a vacinação.

Os profissionais de saúde devem consultar orientações disponíveis e/ou especialistas nesta área para diagnosticar e tratar esta doença.

Reações relacionadas com ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reação vasovagal (síncope), hiperventilação, ou reações relacionadas com stress (p. ex., tonturas, palpitações, aumento da frequência cardíaca, alterações na tensão arterial, parestesia, hipostesia e sudorese), associadas ao processo de vacinação em si. As reações relacionadas com stress são temporárias e resolvem-se por si. Os indivíduos devem ser aconselhados a comunicarem quaisquer sintomas à pessoa que administra a vacina para sua avaliação. É importante que sejam tomadas precauções para evitar lesões causadas por desmaio.

Comorbilidades

A vacinação deve ser adiada em indivíduos que apresentem doença febril aguda grave ou infeção aguda. A presença de uma infeção ligeira e/ou febre baixa não deve causar o adiamento da vacinação.

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

Tal como em outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos que estejam a receber tratamento anticoagulante ou que apresentem trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação (tal como hemofilia) dado que pode ocorrer hemorragia ou hematoma após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia e a segurança da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles a receber tratamento imunossupressor. A eficácia de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode ser inferior em indivíduos imunocomprometidos.

Duração da proteção

Desconhece-se a duração da proteção proporcionada pela vacina, estando esta ainda a ser determinada por ensaios clínicos em curso.

Limitações da eficácia da vacina

Tal como em qualquer vacina, é possível que a vacinação com Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 não proteja todos os indivíduos que recebam a vacina. É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos até 7 dias após a sua vacinação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A administração concomitante de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 com outras vacinas não foi estudada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante a gravidez.

Contudo, uma grande quantidade de dados observacionais provenientes de mulheres grávidas vacinadas com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou um aumento de resultados adversos na gravidez. Embora os dados sobre os resultados de gravidez após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam atualmente limitados, não se observou qualquer aumento do risco de aborto espontâneo. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Com base em dados disponíveis com outras variantes da vacina, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode ser utilizado durante a gravidez..

Amamentação

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante a amamentação.

Contudo, não se prevêem efeitos sobre o recém-nascido/bebé amamentado, uma vez que a exposição sistémica da mulher que amamenta à vacina é negligenciável. Os dados observacionais provenientes de mulheres que amamentaram após a vacinação com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente não demonstraram risco de efeitos adversos nos recém-nascidos/bebés amamentados. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos com animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

Os efeitos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 foi deduzida a partir de dados da segurança de Comirnaty e de vacinas adaptadas para a Ómicron.

Comirnaty

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos de idade (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após 2 doses

No Estudo 3, um total de 3109 crianças com idade entre os 5 a 11 anos receberam, pelo menos, uma dose da vacina Comirnaty 10 µg aprovada inicialmente e um total de 1538 crianças com idade entre os 5 e 11 anos receberam placebo. No momento da análise da Fase 2/3 do Estudo 3 com dados até à data de corte de 20 de maio de 2022, 2206 crianças (1481 receberam Comirnaty 10 µg e 725 receberam placebo) foram acompanhadas durante ≥ 4 meses após a segunda dose no período de seguimento controlado por placebo em ocultação. A avaliação da segurança no Estudo 3 está em curso.

O perfil global de segurança de Comirnaty em participantes com idade entre os 5 e 11 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes em crianças com idade entre os 5 e 11 anos após terem recebido 2 doses foram dor no local de injeção ($> 80\%$), fadiga ($> 50\%$), cefaleia ($> 30\%$), rubor e tumefação no local de injeção ($\geq 20\%$), mialgia, arrepios e diarreia ($> 10\%$).

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após a dose de reforço

Num subconjunto do Estudo 3, um total de 401 crianças com idade entre os 5 e 11 anos receberam uma dose de reforço de Comirnaty 10 µg, pelo menos, 5 meses (intervalo de 5 a 9 meses) após completarem o esquema primário. A análise do subconjunto da Fase 2/3 do Estudo 3 baseia-se em dados até à data de *cutoff* de 22 de março de 2022 (mediana do tempo de seguimento de 1,3 meses).

O perfil global de segurança para a dose de reforço foi semelhante ao observado após o esquema primário. As reações adversas mais frequentes em crianças com idade entre os 5 e 11 anos foram dor no local de injeção ($> 70\%$), fadiga ($> 40\%$), cefaleia ($> 30\%$), mialgia, arrepios, rubor e tumefação no local de injeção ($> 10\%$).

Adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise do seguimento da segurança de longa duração do Estudo 2, 2260 adolescentes (1131 que receberam Comirnaty e 1129 que receberam placebo) tinham entre 12 e 15 anos de idade. Destes, 1559 adolescentes (786 que receberam Comirnaty e 773 que receberam placebo) foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose.

O perfil global de segurança de Comirnaty em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes nos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que receberam 2 doses, foram: dor no local da injeção ($> 90\%$), fadiga e cefaleia ($> 70\%$), mialgia e arrepios ($> 40\%$), artralgia e pirexia ($> 20\%$).

Participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

No Estudo 2, um total de 22 026 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam, pelo menos, 1 dose de Comirnaty 30 µg e um total de 22 021 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam placebo (incluindo 138 e 145 adolescentes com 16 e 17 anos de idade nos grupos da vacina e de placebo, respetivamente). Um total de 20 519 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam 2 doses de Comirnaty.

No momento da análise do Estudo 2, com data de fecho de dados de 13 de março de 2021 para o período de seguimento controlado com placebo, em ocultação, até às datas de desocultação dos participantes, um total de 25 651 (58,2%) participantes (13 031 participantes que receberam Comirnaty e 12 620 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 16 anos, foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose. Esta análise incluiu um total de 15 111 participantes (7704 participantes que receberam Comirnaty e 7407 participantes que receberam placebo) com idade entre os 16 e os 55 anos, e um total de 10 540 participantes (5327 participantes que receberam Comirnaty e 5213 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 56 anos.

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam 2 doses, foram dor no local de injeção (>80%), fadiga (>60%), cefaleias (>50%), mialgia (>40%), arrepios (>30%), artralgia (>20%), pirexia e tumefação no local de injeção (>10%). Geralmente, foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação. Uma frequência ligeiramente inferior de reatogenicidade foi associada à idade mais avançada.

O perfil de segurança em 545 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam Comirnaty e que eram seropositivos para o vírus SARS-CoV-2 no início do estudo foi semelhante ao observado na população em geral.

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após a dose de reforço

Um subconjunto de participantes do Estudo 2 de Fase 2/3, com 306 adultos, com idade entre os 18 e 55 anos, que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty, aproximadamente, 6 meses (intervalo de 4,8 a 8,0 meses) depois de receberem a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 8,3 meses (intervalo de 1,1 a 8,5 meses) e 301 participantes foram seguidos durante ≥ 6 meses após a dose de reforço até à data de *cutoff* dos dados (22 de novembro de 2021).

O perfil global de segurança da dose de reforço foi semelhante ao que foi observado após 2 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade entre os 18 e 55 anos foram dor no local de injeção (> 80%), fadiga (> 60%), cefaleia (> 40%), mialgia (> 30%), arrepios e artralgia (> 20%).

No Estudo 4, um estudo controlado por placebo sobre a dose de reforço, participantes com idade igual ou superior a 16 anos do Estudo 2 receberam uma dose de reforço de Comirnaty (5081 participantes), ou placebo (5044 participantes), pelo menos, 6 meses após a segunda dose de Comirnaty. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 2,8 meses (intervalo de 0,3 a 7,5 meses) após a dose de reforço no período de seguimento em ocultação controlado por placebo até à data de fecho de dados (8 de fevereiro de 2022). Destes, 1281 participantes (895 com Comirnaty e 386 com placebo) foram seguidos durante ≥ 4 meses após a dose de reforço de Comirnaty. Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Um subconjunto de participantes do estudo 2 de Fase 2/3 composto por 825 adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty cerca de 11,2 meses (intervalo de 6,3 a 20,1 meses) após terem recebido a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 9,5 meses (intervalo de 1,5 a 10,7 meses) com base em dados até à data de *cutoff* (3 de novembro de 2022). Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Dose de reforço após o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada

Não foram identificadas quaisquer questões novas de segurança em 5 estudos independentes sobre a utilização de uma dose de reforço de Comirnaty em indivíduos que tinham completado o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada (dose de reforço heteróloga) (ver secção 5.1).

Comirnaty adaptada para a Ómicron

Crianças entre 5 e 11 anos de idade (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após o reforço (quarta dose)

Num subconjunto do estudo 6 (Fase 3), 113 participantes entre 5 e 11 anos de idade que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 a 8,5 meses após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tiveram uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,6 meses.

O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 foi semelhante ao observado após 3 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes entre 5 e 11 anos de idade foram dor no local de injeção (> 60%), fadiga (> 40%), cefaleias (> 20%) e mialgia (> 10%).

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após uma dose de reforço de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quarta dose)

Num subconjunto do estudo 5 (Fase 2/3), 107 participantes dos 12 aos 17 anos de idade, 313 participantes dos 18 aos 55 anos de idade e 306 participantes com idade igual ou superior a 56 anos que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) 5,4 a 16,9 meses após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tiveram uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,5 meses.

O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 foi semelhante ao observado após 3 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 12 anos foram dor no local de injeção (> 60%), fadiga (> 50%), cefaleias (> 40%), mialgia (> 20%), arripios (> 10%) e artralgia (> 10%).

Lista tabelada de reações adversas em estudos clínicos de Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e experiência pós-comercialização de Comirnaty em indivíduos com idade igual ou superior a 5 anos

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão indicadas em baixo de acordo com as seguintes categorias de frequência: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10\ 000$), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e experiência pós-comercialização de Comirnaty em indivíduos com idade igual ou superior a 5 anos

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Linfadenopatia ^a
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Reações de hipersensibilidade (p. ex., erupção cutânea, prurido, urticária ^b , angioedema ^b)
	Desconhecido	Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Tonturas ^d ; letargia
	Raros	Paralisia facial periférica aguda ^c
	Desconhecido	Parestesia ^d ; hipostesia ^d
Cardiopatias	Muito raros	Miocardite ^d ; pericardite ^d
Afeções gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia ^d
	Frequentes	Náuseas; vômitos ^d
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Hiperidrose; suores noturnos
	Desconhecido	Eritema multiforme ^d
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia; mialgia
	Pouco frequentes	Dor nas extremidades ^e
Doenças do sistema reprodutor e da mama	Desconhecido	Fluxo menstrual abundante ⁱ
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor no local de injeção; fadiga; arripios; pirexia ^f ; tumefação no local de injeção

	Frequentes	Rubor no local de injeção ^h
	Pouco frequentes	Astenia; mal-estar geral; prurido no local de injeção
	Desconhecido	Edema extenso do membro vacinado ^d ; edema facial ^g

- Em participantes com idade igual ou superior a 5 anos, foi observada uma frequência superior de linfadenopatia após uma dose de reforço ($\leq 2,8\%$) do que após doses primárias ($\leq 0,9\%$) da vacina.
- A categoria de frequência para urticária e angioedema foi raras.
- Durante o período de seguimento de segurança do ensaio clínico e até 14 de novembro de 2020, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda no grupo de placebo.
- Reação adversa determinada após a autorização.
- Refere-se ao braço vacinado.
- Observou-se uma maior frequência de piroxia após a segunda dose em comparação com a primeira dose.
- Na fase de pós-comercialização foi notificado edema facial em pessoas vacinadas com história de preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis.
- Rubor do local de injeção ocorreu com maior frequência (muito frequente) em crianças com idade entre os 5 e 11 anos.
- A maioria dos casos parece de natureza não grave e temporária.

Descrição de reações adversas selecionadas

Miocardite e pericardite

O risco acrescido de miocardite após a vacinação com Comirnaty é mais elevado em jovens do sexo masculino (ver secção 4.4).

Dois grandes estudos farmacoepidemiológicos europeus avaliaram o risco acrescido em jovens do sexo masculino após a segunda dose de Comirnaty. Um estudo demonstrou que, num período de 7 dias após a segunda dose, ocorreram cerca de mais 0,265 (IC de 95%: 0,255 - 0,275) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 12 e os 29 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas. Noutro estudo, num período de 28 dias após a segunda dose, registaram-se mais 0,56 (IC de 95%: 0,37 - 0,74) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 16 e os 24 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas.

Dados limitados indicam que o risco de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty em crianças com idade entre os 5 e 11 anos parece ser inferior do que entre os 12 e os 17 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e que incluam o número de lote se disponível.

4.9 Sobredosagem

Estão disponíveis dados sobre a sobredosagem de 52 participantes incluídos no ensaio clínico que, devido a um erro na diluição, receberam 58 microgramas de Comirnaty. Os indivíduos vacinados não apresentaram qualquer aumento na reatogenicidade ou reações adversas.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização dos sinais vitais e o possível tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas virais, código ATC: J07BN01

Mecanismo de ação

O RNA mensageiro com nucleósido modificado em Comirnaty está formulado em nanopartículas lipídicas, permitindo que o RNA não replicante entre nas células hospedeiras, com consequente expressão transitória direta do antígeno S do vírus SARS-CoV-2. O mRNA codifica a proteína S (*Spike*) integral ligada à membrana, com duas mutações pontuais na hélice central. A mutação destes dois aminoácidos para a prolina bloqueia a proteína S (*Spike*) numa conformação pré-fusão antígenicamente preferida. A vacina induz respostas de imunidade mediada por células e anticorpos neutralizantes contra o antígeno S (*Spike*), o que pode contribuir para a proteção contra a COVID-19.

Eficácia

Comirnaty adaptada para a Ómicron

Imunogenicidade em crianças entre 5 e 11 anos de idade (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após o reforço (quarta dose)

Numa análise de um subconjunto do estudo 6, 103 participantes entre 5 e 11 anos de idade que tinham recebido anteriormente um esquema primário com 2 doses e uma dose de reforço com Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Os resultados incluem dados de imunogenicidade de um subconjunto comparador de participantes entre 5 e 11 anos de idade do estudo 3 que receberam 3 doses de Comirnaty. Em participantes entre 5 e 11 anos de idade que receberam uma quarta dose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e em participantes entre 5 e 11 anos de idade que receberam uma terceira dose de Comirnaty, 57,3% e 58,4% eram positivos para SARS-CoV-2 no início do estudo, respetivamente.

A resposta imune 1 mês após uma dose de reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 provocou títulos neutralizantes específicos para Omicron BA.4/BA.5 em geral semelhantes comparado com os títulos no grupo comparador que receberam 3 doses de Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 também provocou títulos semelhantes específicos para a estirpe de referência comparado com os títulos no grupo comparador.

Os resultados de imunogenicidade da vacina após uma dose de reforço em participantes entre 5 e 11 anos de idade são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Estudo 6 – Rácio da média geométrica e média geométrica dos títulos – participantes com ou sem evidência de infecção – 5 a 11 anos de idade – população de imunogenicidade avaliável

Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Ponto temporal da colheita ^a	Grupo de vacina (conforme atribuído/aleatorizado)				
		Estudo 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg Dose 4 e 1 mês após a dose 4		Estudo 3 Comirnaty 10 µg Dose 3 e 1 mês após a dose 3		Estudo 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	GMR ^d (IC 95% ^d)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^e	Pré-vacinação	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mês	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^e	Pré-vacinação	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,7; 1658,2)	-
	1 mês	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; MQ = mínimos quadrados; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- Tempos especificados no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Os GMR e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação da diferença das médias dos MQ e dos IC correspondentes, com base na análise de títulos neutralizantes transformados logaritmicamente utilizando um modelo de regressão linear com termos de títulos neutralizantes no início do estudo transformados logaritmicamente, estado da infecção após o início do estudo e os grupos de vacina como covariáveis.
- Os NT50 para o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.5).

Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após o reforço (quarta dose)

Numa análise de um subconjunto do estudo 5, 105 participantes dos 12 aos 17 anos de idade, 297 participantes dos 18 aos 55 anos de idade e 286 participantes com idade igual ou superior a 56 anos que tinham recebido anteriormente um esquema primário com 2 doses e uma dose de reforço com Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Nos participantes dos 12 aos 17 anos de idade, dos 18 aos 55 anos de idade e com idade igual ou superior a 56 anos, 75,2%, 71,7% e 61,5% eram positivos para o SARS-CoV-2 no início do estudo, respetivamente.

As análises de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra a Ómicron BA.4-5 e contra a estirpe de referência entre os participantes com idade igual ou superior a 56 anos que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no estudo 5 comparativamente a um subconjunto de participantes do estudo 4 que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty demonstraram a superioridade de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 em relação a Comirnaty, com base no rácio da média geométrica (GMR) e não inferioridade com base na diferença nas taxas de resposta serológica, no que diz respeito à resposta anti-Ómicron BA.4-5 e não inferioridade da resposta imune anti-estirpe de referência com base no GMR (Tabela 3).

As análises de NT50 contra a Ómicron BA.4-5 entre participantes dos 18 aos 55 anos de idade comparativamente a participantes com idade igual ou superior a 56 anos que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no estudo 5 demonstraram a não inferioridade da resposta anti-Ómicron BA.4-5 entre os participantes dos 18 aos 55 anos de idade comparativamente

aos participantes com idade igual ou superior a 56 anos, tanto para o GMR como para a diferença nas taxas de resposta serológica (Tabela 3).

O estudo também avaliou o nível de NT50 da resposta anti-Ómicron BA.4-5 SARS-CoV-2 e anti-estirpes de referência pré-vacinação e 1 mês após a vacinação em participantes que receberam um reforço (quarta dose) (Tabela 4).

Tabela 3. GMTs contra o SARS-CoV-2 (NT50) e diferença nas percentagens de participantes com resposta serológica 1 mês após o esquema de vacinação – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 do estudo 5 e Comirnaty do subconjunto do estudo 4 – participantes com ou sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 – população de imunogenicidade avaliável

GMTs contra o SARS-CoV-2 (NT50) 1 mês após o esquema de vacinação								
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Estudo 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Subconjunto do estudo 4 Comirnaty		Comparação entre grupos etários	Comparação entre grupos de vacina
	Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais		56 anos de idade ou mais		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Dos 18 aos 55 anos/≥ 56 anos de idade	≥ 56 anos de idade Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^a	GMT ^b (IC 95% ^b)	n ^a	GMT ^b (IC 95% ^b)	GMR ^e (IC 95% ^e)	GMR ^e (IC 95% ^e)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Estirpe de referência – NT50 (título) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Diferença na percentagem de participantes com resposta serológica 1 mês após o esquema de vacinação								
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Subconjunto do estudo 4 Comirnaty		Comparação entre grupos etários	Comparação entre grupos de vacina ≥ 56 anos de idade
	Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais		56 anos de idade ou mais		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Dos 18 aos 55 anos/≥ 56 anos de idade	≥ 56 anos de idade Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^j)	Diferença ^k (IC 95% ^l)	Diferença ^k (IC 95% ^l)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; MQ = mínimos quadrados; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

Nota: a resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo. Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado ≥ 4 × LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Os GMR e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação da diferença das médias dos MQ e dos IC correspondentes, com base na análise de títulos neutralizantes transformados logaritmicamente utilizando um modelo de regressão linear com termos de título neutralizante (escala log) no início do estudo e grupo de vacina ou grupo etário.
- Os NT50 para o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.5).
- É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 0,67.
- É declarada superioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 1.
- É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 0,67 e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,80$.
- N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal pré-vacinação e no referido ponto temporal de colheita. Este valor é o denominador para o cálculo da percentagem.
- n = Número de participantes com resposta serológica para o referido ensaio no referido ponto temporal de colheita.
- IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.
- Diferença nas proporções, expressa em percentagem.
- IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por categoria de título neutralizante no início do estudo ($<$ mediana, \geq mediana) para a diferença entre proporções. A mediana dos títulos neutralizantes no início do estudo foi calculada nos dados agrupados em 2 grupos comparadores.
- É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença das percentagens de participantes com resposta serológica $\hat{e} > -10\%$.
- É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença das percentagens de participantes com resposta serológica $\hat{e} > -5\%$.

Tabela 4. Média geométrica dos títulos – subconjuntos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 do estudo 5 – antes de e 1 mês após reforço (quarta dose) – participantes com idade igual ou superior a 12 anos – com ou sem evidência de infeção – população de imunogenicidade avaliável

Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Ponto temporal da colheita ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Dos 12 aos 17 anos de idade		Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais	
		n ^b	GMT ^c (IC 95% ^e)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^e)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^e)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	Pré-vacinação	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mês	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	Pré-vacinação	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mês	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- Tempos especificados no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Os NT50 para o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4-5).

Comirnaty

O Estudo 2 é um estudo de Fase 1/2/3 multicêntrico, multinacional, aleatorizado, controlado por placebo, com ocultação do observador, para seleção de vacina-candidata, e determinação da dose e eficácia com participantes de idade igual ou superior a 12 anos. A aleatorização foi estratificada por idade: 12 a 15 anos de idade, 16 a 55 anos de idade, ou idade igual ou superior a 56 anos, com um

mínimo de 40% dos participantes no estrato ≥ 56 anos. O estudo excluiu participantes imunocomprometidos e que tinham diagnóstico clínico ou microbiológico prévio de COVID-19. Foram incluídos participantes com doença preexistente estável, definida como doença que não necessitou de alteração significativa no tratamento ou hospitalização por agravamento da doença durante as 6 semanas anteriores à inclusão, bem como participantes com infecção estável conhecida com o vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite C (VHC) ou vírus da hepatite B (VHB).

Eficácia em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

Na Fase 2/3 do Estudo 2, com base nos dados acumulados até 14 de novembro de 2020, foram aleatorizados aproximadamente 44 000 participantes num rácio 1:1 para receber 2 doses da vacina aprovada inicialmente de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. As análises de eficácia incluíram participantes que tinham recebido a segunda dose no prazo de 19 a 42 dias após a primeira administração. A maioria (93,1%) dos indivíduos vacinados receberam a segunda dose 19 a 23 dias após a primeira dose. Está previsto o seguimento dos participantes até 24 meses após a Dose 2, para avaliações de segurança e eficácia contra a COVID-19. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 14 dias antes e depois da administração de uma vacina contra a gripe, para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 60 dias antes ou depois de receberem derivados sanguíneos/plasmáticos ou imunoglobulinas até ao final do estudo para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo.

A população para a análise do parâmetro primário de eficácia incluiu 36 621 participantes com idade igual ou superior a 12 anos (18 242 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 18 379 no grupo de placebo), sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda dose. Além disso, 134 participantes tinham entre 16 e 17 anos de idade (66 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 68 no grupo de placebo) e 1616 participantes tinham 75 anos de idade ou mais (804 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 812 no grupo de placebo).

Aquando da análise primária de eficácia, os participantes tinham sido seguidos para COVID-19 sintomática durante um total de 2214 pessoa-anos no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e durante um total de 2222 pessoa-anos no grupo de placebo.

Não houve diferenças clínicas significativas na eficácia global da vacina em participantes com risco de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbilidades que aumentem o risco de COVID-19 grave (p. ex., asma, índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², doença pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensão).

As informações sobre a eficácia da vacina estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção no período de 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias)

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *			
Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 18 198 casos n^{1b} Tempo de vigilância^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18 325 casos n^{1b} Tempo de vigilância^c (n^{2d})	Eficácia da vacina % (95% IC)^e
Todos os participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 a 64 anos de idade	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)

65 anos de idade ou mais	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 a 74 anos de idade	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 anos de idade ou mais	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 [*Definição de caso: (pelo menos 1 de) febre, início ou agravamento de tosse, início ou agravamento de falta de ar, arrepios, início ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato, dor de garganta, diarreia ou vômitos.]

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 7 dias após receberem a última dose) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância. IC não ajustado para multiplicidade.

A eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 para a prevenção da primeira ocorrência de COVID-19 a partir do período de 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 94,6% (intervalo de confiança de 95% de 89,6% a 97,6%) em participantes com idade igual ou superior a 16 anos, com ou sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2.

Além disso, análises de subgrupos do parâmetro de eficácia primária mostraram estimativas de pontos de eficácia semelhantes entre sexos, grupos étnicos, e participantes com comorbilidades associadas a um risco elevado de COVID-19 grave.

Foram efetuadas análises da eficácia atualizadas com casos adicionais de COVID-19 confirmados acumulados durante o seguimento controlado com placebo, em ocultação, representando um período de até 6 meses após a Dose 2 na população de eficácia.

A informação atualizada de eficácia da vacina está apresentada na Tabela 6.

Tabela 6. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2* antes dos 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias) durante o período de seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 20 998 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC^e)
Todos os participantes ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 a 64 anos de idade	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 anos de idade ou mais	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)

65 a 74 anos de idade	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 anos de idade ou mais	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

- * Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.
- N = Número de participantes no grupo especificado.
 - n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
 - Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
 - n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
 - O intervalo de confiança (IC) de 95%, bilateral, para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
 - Incluiu casos confirmados em participantes com 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19; 16 no grupo do placebo.

Na análise da eficácia atualizada, a eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da primeira ocorrência de COVID-19, 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 91,1% (IC 95% de 88,8% a 93,0%) durante o período em que as variantes Wuhan/tipo selvagem e Alfa eram as estirpes predominantes em circulação, em participantes na população de eficácia avaliável, com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Para além disso, as análises da eficácia atualizadas por subgrupo revelaram estimativas de eficácia pontuais semelhantes entre géneros, grupos étnicos, geografia e participantes com comorbilidades médicas e obesidade associadas a um elevado risco de COVID-19 grave.

Eficácia contra a COVID-19 grave

As análises da eficácia atualizadas referentes aos parâmetros de avaliação secundários de eficácia dão suporte a um benefício da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da COVID-19 grave.

Desde 13 de março de 2021, a eficácia da vacina contra a COVID-19 grave é apresentada apenas para participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 (Tabela 7), uma vez que as contagens de casos de COVID-19 em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foram as mesmas que nos participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2, tanto no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 como no do placebo.

Tabela 7. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 grave em participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2* com base na *Food and Drug Administration* (FDA)* após a Dose 1 ou a partir de 7 dias após a Dose 2 no seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 casos n1 ^a Tempo de vigilância (n2 ^b)	Placebo casos n1 ^a Tempo de vigilância (n2 ^b)	Eficácia da vacina % (95% IC ^c)
Após a Dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dias após a Dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Doença grave por COVID-19, conforme definição da FDA, é COVID-19 confirmada e presença de pelo menos 1 dos seguintes:

- Sinais clínicos em repouso indicativos de doença sistêmica grave (frequência respiratória ≥ 30 ciclos por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 batimentos por minuto, saturação de oxigênio $\leq 93\%$ com ar ambiente e ao nível do mar, ou com uma razão de pressão parcial de oxigênio no sangue arterial para fração inspirada de oxigênio < 300 mmHg);
- Falência respiratória [definida como a necessidade de oxigênio de elevado fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)];
- Evidência de choque (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, pressão arterial diastólica < 60 mmHg ou necessidade de vasopressores);
- Disfunção renal, hepática ou neurológica aguda, significativa;
- Admissão numa unidade de cuidados intensivos;
- Morte.

- a. n_1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- b. n_2 = Número de participantes em risco de corresponderem ao parâmetro de avaliação.
- c. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- d. Eficácia avaliada com base em toda a população (com intenção de tratar modificada) de eficácia disponível da Dose 1, a qual incluiu todos os participantes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose da intervenção em estudo.
- e. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 vai desde a Dose 1 até ao final do período de vigilância.
- f. Eficácia avaliada com base na população de eficácia avaliável (7 Dias), a qual incluiu todos os participantes elegíveis aleatorizados que receberam todas as doses da intervenção em estudo, conforme aleatorizados na janela predefinida, não apresentam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.
- g. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

Eficácia e imunogenicidade em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise inicial do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (representando uma mediana da duração do seguimento de > 2 meses após a Dose 2) sem evidência de infeção prévia, não houve casos em 1005 participantes que receberam a vacina e 16 casos em 978 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 75,3; 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 18 casos em 1110 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 78,1; 100,0).

Foram realizadas análises da eficácia atualizadas com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos sem evidência de infeção prévia, não houve casos em 1057 participantes que receberam a vacina e 28 casos em 1030 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 86,8; 100,0) durante o período em que a variante Alfa era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 30 casos em 1109 participantes que receberam placebo.

Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 87,5; 100,0).

No Estudo 2, realizou-se, um mês após a segunda dose, uma análise dos títulos neutralizantes do SARS-CoV-2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes sem evidência serológica ou virológica de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até um mês após a segunda dose, comparando a resposta dos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (n = 190) com a resposta dos participantes com idade entre os 16 e 25 anos (n = 170).

O rácio dos títulos expressos em média geométrica (GMT) entre a faixa etária dos 12 aos 15 anos e a faixa etária dos 16 aos 25 anos foi de 1,76, com um IC bilateral 95% de 1,47 a 2,10. Deste modo, o critério de não inferioridade de 1,5 vezes foi satisfeito, uma vez que o limite inferior do IC bilateral de 95% para o rácio da média geométrica (GMR) foi de > 0,67.

Imunogenicidade em crianças com idade entre 5 e 11 (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após 2 doses

O Estudo 3 é um estudo de Fase 1/2/3, composto por uma porção aberta para identificação da dose da vacina (Fase 1) e uma porção multicêntrica, multinacional, aleatorizada, controlada por placebo salino e com ocultação do observador para determinação da eficácia (Fase 2/3) que inclui participantes com idade entre 5 e 11 anos. A maioria (94,4%) dos indivíduos vacinados aleatorizados recebeu a segunda dose 19 a 23 dias após a dose 1.

Os resultados descritivos da eficácia da vacina em crianças com idade entre 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 são apresentados na Tabela 8. Não foram observados casos de COVID-19, nem no grupo da vacina nem no grupo de placebo, nos participantes com evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Tabela 8. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2: Sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 – Fase 2/3 – População com eficácia avaliável de crianças com idade entre 5 e 11 anos

Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 em crianças com idade entre 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2*			
	Vacina de mRNA contra a COVID-19 10 µg/dose N^a=1305 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)
Crianças com idade entre 5 e 11 anos	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90.7 (67,7; 98,3)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.

Foi realizada uma análise da eficácia orientada por hipóteses pré-especificadas atualizada com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 3 em crianças com idade entre os 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia, houve 10 casos em 2703 participantes que receberam a vacina e 42 casos em 1348 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 88,2% (intervalo de confiança de 95% de 76,2; 94,7) durante o período em que a variante delta era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 12 casos nos 3018 participantes que receberam a vacina e 42 casos em 1511 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 85,7% (intervalo de confiança de 95% de 72,4; 93,2).

No Estudo 3, uma avaliação de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra o SARS-CoV-2 um mês após a Dose 2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes demonstrou efetividade através de *immunobridging* das respostas imunitárias comparando crianças com idades entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) na Fase 2/3 do Estudo 3 com os participantes com idade entre 16 e 25 anos na Fase 2/3 do Estudo 2 sem evidência serológica ou virológica de infecção prévia por SARS-CoV-2 até um mês após a Dose 2, cumprindo os critérios de *immunobridging* pré-definidos, tanto para o rácio da média geométrica (GMR) como para a diferença nas taxas de resposta serológica, definindo-se resposta serológica como a obtenção de um aumento, pelo menos, 4 vezes superior nos NT50 contra o SARS-CoV-2 desde o início do estudo (antes da Dose 1).

O GMR dos NT50 contra o SARS-CoV-2 um mês após a Dose 2 em crianças com idade entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) em comparação com a dos jovens adultos com idade entre 16 e 25 anos foi de 1,04 (IC bilateral de 95%: 0,93; 1,18). Entre os participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 até um mês após a Dose 2, 99,2% das crianças com idade entre 5 e 11 anos e 99,2% dos participantes com idade entre 16 e 25 anos apresentavam uma resposta serológica um mês após a Dose 2. A diferença nas proporções de participantes que apresentaram uma resposta serológica entre os 2 grupos etários (crianças - adulto jovem) foi de 0,0% (IC bilateral de 95%: -2,0%; 2,2%). Esta informação é apresentada na Tabela 9.

Tabela 9. Resumo do rácio da média geométrica de 50% dos títulos neutralizantes e diferença em percentagens de participantes com resposta serológica – comparação entre crianças com idade entre 5 e 11 anos (Estudo 3) e participantes com idade entre 16 a 25 anos (Estudo 2) – participantes sem evidência de infeção até 1 mês após a Dose 2 – subconjunto de *immunobridging* – Fase 2/3 – população de imunogenicidade avaliável

		Vacina de mRNA contra a COVID-19		5 a 11 anos/ 16 a 25 anos	
		10 µg/dose 5 a 11 anos N ^a =264	30 µg/dose 16 a 25 anos N ^a =253		
	Ponto temporal ^b	GMT ^c (95% IC)	GMT ^c (95% IC ^c)	GMR ^d (95% IC ^d)	Satisfaz objetivo de <i>immunobridging</i> ^e (S/N)
Média geométrica de 50% dos títulos neutralizante s ^f (GMT ^c)	1 mês após a Dose 2	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	S
	Ponto temporal ^b	n ^g (%) (95% IC ^h)	n ^g (%) (95% IC ^h)	Diferença ^{g,i} (95% IC ^j)	Satisfaz objetivo de <i>immunobridging</i> ^k (S/N)
Taxa de resposta serológica (%) para 50% dos títulos neutralizante s ^f	1 mês após a Dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	S

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave -; S/N = sim/não

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (colheita de sangue até 1 mês após a Dose 2) de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 (ou seja, anticorpos com N ligante [soro] negativos na visita da Dose 1 e 1 mês após a Dose 2, vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT [exsudado nasal] nas Visitas da Dose 1 e 2 e com NAAT [exsudado nasal] negativo em qualquer visita não programada no período até 1 mês após a colheita de sangue da Dose 2) e que não tinha história clínica de COVID-19.

Nota: A resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo (antes da Dose 1). Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado $\geq 4 \times$ LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados antes da vacinação e um mês após a Dose 2. Estes valores são também os denominadores utilizados nos cálculos percentuais das taxas de resposta serológica.
- Calendário especificado no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- GMT e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados do ensaio inferiores ao LLOQ foram definidos para $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando a diferença média dos logaritmos dos títulos (idade entre 5 e 11 anos menos idade entre 16 e 25 anos) e o IC correspondente (com base na distribuição *t* de Student).
- É declarado *immunobridging* baseada no GMT se o limite inferior do IC bilateral de 95% para o GMR for superior a 0,67 e a estimativa de ponto do GMR for $\geq 0,8$.
- Os NT50 contra o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus repórter fluorescente derivado da estirpe

USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra de NT50 é definida como a diluição recíproca do soro em que 50% do vírus é neutralizado.

- g. n = Número de participantes com resposta serológica baseada nos NT50 um mês após a Dose 2.
- h. IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.
- i. Diferença nas proporções, expressa em percentagem (idade entre 5 e 11 anos menos idade entre 16 e 25 anos).
- j. IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen para a diferença de proporções, expressa em percentagem.
- k. É declarado *immunobridging* baseada na taxa de resposta serológica se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença de resposta serológica for superior a -10,0%.

Imunogenicidade em crianças com idade entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após uma dose de reforço

Foi administrada uma dose de reforço de Comirnaty a 401 participantes selecionados aleatoriamente no Estudo 3. A efetividade de uma dose de reforço na faixa etária dos 5 aos 11 anos foi deduzida a partir da imunogenicidade. A respetiva imunogenicidade foi avaliada através dos NT50 contra a estirpe de referência do SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). As análises dos NT50 1 mês a dose de reforço comparativamente a antes da dose de reforço demonstrou um aumento substancial dos GMT em indivíduos dos 5 aos 11 anos de idade sem evidências serológicas ou virológicas de infeção anterior pelo SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 2 e a dose de reforço. Esta análise está resumida na Tabela 10.

Tabela 10. Resumo da média geométrica dos títulos – NT50 – participantes sem evidências de infeção – Fase 2/3 – conjunto de imunogenicidade – idade entre 5 e 11 anos – população de imunogenicidade avaliável

	Ponto temporal da colheita ^a		
	1 mês após a dose de reforço (n ^b =67)	1 mês após a Dose 2 (n ^b =96)	1 mês após a dose de reforço/ 1 mês após a Dose 2
Ensaio	GMT ^c (IC 95% ^c)	GMT ^c (IC 95% ^c)	GMR ^d (IC 95% ^d)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253;9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- a. Calendário especificado no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- b. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado no referido ponto tempo de dose/colheita.
- c. GMT e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados do ensaio inferiores ao LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando a diferença média dos logaritmos dos títulos (1 mês após a dose de reforço menos 1 mês após a Dose 2) e o IC correspondente (com base na distribuição *t* de Student).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Comirnaty em todos os subgrupos da população pediátrica para a prevenção da COVID-19 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento.

Toxicidade geral

Os ratos que receberam Comirnaty por via intramuscular (3 doses humanas totais uma vez por semana, gerando níveis relativamente superiores nos ratos devido às diferenças de peso corporal) demonstraram algum edema e eritema no local de injeção e aumento dos leucócitos (incluindo basófilos e eosinófilos) o que é consistente com uma resposta inflamatória, bem como vacuolização dos hepatócitos na tríade portal sem evidência de lesão hepática. Todos os efeitos foram reversíveis.

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade nem de carcinogenicidade. Não se espera que os componentes da vacina (lípidos e mRNA) tenham potencial genotóxico.

Toxicidade reprodutiva

A toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento foram investigadas em ratos num estudo combinado de fertilidade e de toxicidade para o desenvolvimento em que os ratos-fêmea receberam Comirnaty por via intramuscular antes do acasalamento e durante a gestação (tendo recebido 4 doses humanas completas, que geram níveis relativamente superiores nos ratos devido a diferenças de peso corporal, entre o dia 21 antes do acasalamento e o dia 20 de gestação). As respostas de anticorpos neutralizantes do vírus SARS-CoV-2 estiveram presentes em fêmeas desde antes do acasalamento até ao final do estudo, no dia 21 pós-natal, bem como nos fetos e na ninhada. Não houve efeitos relacionados com a vacinação na fertilidade feminina, na gravidez, ou no desenvolvimento embrionário-fetal ou no desenvolvimento da ninhada. Não existem dados sobre Comirnaty relativamente à transferência transplacentária da vacina ou excreção no leite.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

((4-hidroxiutil)azanodii)bis(hexano-6,1-dii)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)

1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)

Colesterol

Sacarose

Trometamol

Cloridrato de trometamol

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto aqueles indicados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

Frasco para injetáveis congelado

2 anos se conservado a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após a receção

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 4 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frasco para injetáveis descongelado

10 semanas de conservação e transporte a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 2 anos.

- Ao mover a vacina para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, o prazo de validade atualizado tem de ser escrito na embalagem exterior e a vacina deve ser utilizada ou eliminada até ao prazo de validade atualizado. O prazo de validade original deve ser riscado.
- Se a vacina for recebida a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, deve ser conservada a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Verifique se o prazo de validade na embalagem exterior foi atualizado para refletir o prazo de validade em refrigeração e se o prazo de validade original foi riscado.

Antes da utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados por um período de até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.

Gestão dos desvios de temperatura durante a conservação em refrigeração

Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis por abrir permanece estável durante um período máximo de:

- 10 semanas quando conservado a temperaturas entre -2 °C e 2 °C e durante o período de conservação de 10 semanas a temperaturas entre 2 °C e 8 °C.
- Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis pode ser conservado durante um total de 24 horas a temperaturas entre 8 °C e 30 °C, incluindo as primeiras 12 horas após a primeira punção

Esta informação destina-se a orientar os profissionais de saúde apenas em caso de desvios temporários de temperatura.

Medicamento diluído

A estabilidade química e física foi demonstrada durante 12 horas a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C após diluição com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), incluindo até 6 horas para o tempo de transporte. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar num congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Durante a conservação, minimizar a exposição à luz ambiente e evitar a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta.

Condições de conservação do medicamento após descongelamento e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1,3 ml de concentrado para dispersão num frasco para injetáveis multidose transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha (borracha de bromobutilo sintética) e tampa laranja de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio. Cada frasco para injetáveis contém 10 doses, ver secção 6.6.

Embalagens: 10 frascos para injetáveis ou 195 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico laranja** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramas)/dose dispersão injetável** (crianças com idade entre 5 e 11 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes de utilizar.
- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um período máximo de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Diluição

- Aguarde que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente e inverta suavemente o frasco para injetáveis 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas e opacas de cor branca a esbranquiçada.
- A vacina descongelada tem de ser diluída no frasco para injetáveis de origem com **1,3 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)**, utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 e técnica asséptica.
- Iguale a pressão do frasco para injetáveis antes de retirar a agulha da rolha de borracha do frasco para injetáveis, retirando 1,3 ml de ar para dentro da seringa de diluição vazia.
- Inverta suavemente 10 vezes a dispersão diluída. Não agite.
- A vacina diluída tem de apresentar-se como uma dispersão de cor branca a esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Os frascos para injetáveis diluídos devem ser marcados com a **data e hora de eliminação** apropriada.
- **Após a diluição**, conservar entre 2 °C a 30 °C e utilizar num período de **12 horas**.
- Não congelar nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

Preparação das doses de 0,2 ml

- Após a diluição, o frasco para injetáveis contém 2,6 ml, a partir dos quais é possível extrair 10 doses de 0,2 ml.
- Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
- Retire 0,2 ml de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 para crianças com idade entre 5 e 11 anos.
Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.
- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Registe a data/hora apropriada no frasco para injetáveis. Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a primeira perfuração.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1528/011
EU/1/20/1528/012

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de dezembro de 2020
Data da última renovação: 10 de outubro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramas)/dose dispersão injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Frasco para injetáveis de dose única ou multidose com uma tampa azul. Não diluir antes da utilização.

Um frasco para injetáveis de dose única contém 1 dose de 0,3 ml, ver secções 4.2 e 6.6.

Um frasco para injetáveis multidose (2,25 ml) contém 6 doses de 0,3 ml, ver secções 4.2 e 6.6.

Uma dose (0,3 ml) contém 5 microgramas de tozinamerano e 5 microgramas de famtozinamerano, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado, incorporados em nanopartículas lipídicas).

Tozinamerano é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2 (Original). Famtozinamerano é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2 (Ómicron BA.4-5).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão injetável.

A vacina é uma dispersão congelada transparente a ligeiramente opalescente (pH: 6,9 – 7,9).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramas)/dose dispersão injetável é indicado para a imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em crianças entre 5 e 11 anos de idade.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 é administrado por via intramuscular como uma dose única de 0,3 ml para crianças com idade entre os 5 e 11 anos, independentemente do estado de vacinação anterior contra a COVID-19 (ver secções 4.4 e 5.1).

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Gravemente imunocomprometidos com idade igual ou superior a 5 anos

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos, de acordo com as recomendações nacionais (ver secção 4.4).

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramas)/dose deve ser utilizado apenas para crianças com idade entre os 5 e 11 anos.

População pediátrica

Existem formulações pediátricas disponíveis para lactentes e crianças entre os 6 meses e 4 anos de idade. Para mais informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de outras formulações.

A segurança e eficácia da vacina em lactentes com menos de 6 meses de idade não foram ainda estabelecidas.

Modo de administração

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramas)/dose dispersão injetável deve ser administrado por via intramuscular (ver secção 6.6). Não diluir antes da utilização.

O local preferencial é o músculo deltoide no braço.

Não injete a vacina por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

A vacina não deve ser misturada na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.

Para precauções antes da administração da vacina, ver a secção 4.4.

Para instruções de descongelamento, manuseamento e eliminação da vacina, ver a secção 6.6.

Frascos para injetáveis de dose única

Os frascos para injetáveis de dose única de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 contêm 1 dose de 0,3 ml de vacina.

- Retire uma única dose de 0,3 ml de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Não junte o excesso de vacina de vários frascos para injetáveis.

Frascos para injetáveis multidose

Os frascos para injetáveis multidose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 contêm 6 doses de 0,3 ml de vacina. Para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis, devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis. Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Não junte o excesso de vacina de vários frascos para injetáveis.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados acontecimentos de anafilaxia. Deve estar imediatamente disponível tratamento médico e supervisão na eventualidade de uma reação anafilática após a administração da vacina.

Recomenda-se uma observação atenta durante, pelo menos, 15 minutos após a vacinação. Não deve administrar-se uma dose subsequente da vacina a indivíduos que apresentaram anafilaxia aquando da dose anterior de Comirnaty.

Miocardite e pericardite

Existe um risco acrescido de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty. Estas doenças podem desenvolver-se em apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino (ver secção 4.8). Os dados disponíveis indicam que a maior parte dos casos recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais.

Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de miocardite e pericardite. Os indivíduos vacinados (incluindo pais ou cuidadores) devem ser instruídos a procurar assistência médica imediata caso desenvolvam sintomas indicativos de miocardite ou pericardite, tais como dor no peito (aguda e persistente), falta de ar ou palpitações após a vacinação.

Os profissionais de saúde devem consultar orientações disponíveis e/ou especialistas nesta área para diagnosticar e tratar esta doença.

Reações relacionadas com ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reação vasovagal (síncope), hiperventilação, ou reações relacionadas com stress (p. ex., tonturas, palpitações, aumento da frequência cardíaca, alterações na tensão arterial, parestesia, hipostesia e sudação), associadas ao processo de vacinação em si. As reações relacionadas com stress são temporárias e resolvem-se por si. Os indivíduos devem ser aconselhados a comunicarem quaisquer sintomas à pessoa que administra a vacina para sua avaliação. É importante que sejam tomadas precauções para evitar lesões causadas por desmaio.

Comorbilidades

A vacinação deve ser adiada em indivíduos que apresentem doença febril aguda grave ou infeção aguda. A presença de uma infeção ligeira e/ou febre baixa não deve causar o adiamento da vacinação.

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

Tal como em outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos que estejam a receber tratamento anticoagulante ou que apresentem trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação (tal como hemofilia) dado que pode ocorrer hemorragia ou hematoma após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia e a segurança da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles a receber tratamento imunossupressor. A eficácia de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode ser inferior em indivíduos imunocomprometidos.

Duração da proteção

Desconhece-se a duração da proteção proporcionada pela vacina, estando esta ainda a ser determinada por ensaios clínicos em curso.

Limitações da efetividade da vacina

Tal como em qualquer vacina, é possível que a vacinação com Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 não proteja todos os indivíduos que recebam a vacina. É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos até 7 dias após a sua vacinação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A administração concomitante de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 com outras vacinas não foi estudada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante a gravidez.

Contudo, uma grande quantidade de dados observacionais provenientes de mulheres grávidas vacinadas com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou um aumento de resultados adversos na gravidez. Embora os dados sobre os resultados de gravidez após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam atualmente limitados, não se observou qualquer aumento do risco de aborto espontâneo. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Com base em dados disponíveis com outras variantes da vacina, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante a amamentação.

Contudo, não se preveem efeitos sobre o recém-nascido/bebé amamentado, uma vez que a exposição sistémica da mulher que amamenta à vacina é negligenciável. Os dados observacionais provenientes de mulheres que amamentaram após a vacinação com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente não demonstraram risco de efeitos adversos nos recém-nascidos/bebés amamentados. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos com animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

Os efeitos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 foi deduzida a partir de dados da segurança de Comirnaty e de vacinas adaptadas para a Ómicron.

Comirnaty

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos de idade (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após 2 doses

No Estudo 3, um total de 3109 crianças com idade entre os 5 a 11 anos receberam, pelo menos, uma dose da vacina Comirnaty 10 µg aprovada inicialmente e um total de 1538 crianças com idade entre os 5 e 11 anos receberam placebo. No momento da análise da Fase 2/3 do Estudo 3 com dados até à data de *cut-off* de 20 de maio de 2022, 2206 crianças (1481 receberam Comirnaty 10 µg e 725 receberam placebo) foram acompanhadas durante ≥ 4 meses após a segunda dose no período de seguimento controlado por placebo em ocultação. A avaliação da segurança no Estudo 3 está em curso.

O perfil global de segurança de Comirnaty em participantes com idade entre os 5 e 11 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes em crianças com idade entre os 5 e 11 anos após terem recebido 2 doses foram dor no local de injeção ($> 80\%$), fadiga ($> 50\%$), cefaleia ($> 30\%$), rubor e tumefação no local de injeção ($\geq 20\%$), mialgia, arrepios e diarreia ($> 10\%$).

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após a dose de reforço

Num subconjunto do Estudo 3, um total de 401 crianças com idade entre os 5 e 11 anos receberam uma dose de reforço de Comirnaty 10 µg, pelo menos, 5 meses (intervalo de 5 a 9 meses) após completarem o esquema primário. A análise do subconjunto da Fase 2/3 do Estudo 3 baseia-se em dados até à data de *cutoff* de 22 de março de 2022 (mediana do tempo de seguimento de 1,3 meses).

O perfil global de segurança para a dose de reforço foi semelhante ao observado após o esquema primário. As reações adversas mais frequentes em crianças com idade entre os 5 e 11 anos foram dor no local de injeção ($> 70\%$), fadiga ($> 40\%$), cefaleia ($> 30\%$), mialgia, arrepios, rubor e tumefação no local de injeção ($> 10\%$).

Adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise do seguimento da segurança de longa duração do Estudo 2, 2260 adolescentes (1131 que receberam Comirnaty e 1129 que receberam placebo) tinham entre 12 e 15 anos de idade. Destes, 1559 adolescentes (786 que receberam Comirnaty e 773 que receberam placebo) foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose.

O perfil global de segurança de Comirnaty em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes nos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que receberam 2 doses, foram: dor no local da injeção ($> 90\%$), fadiga e cefaleia ($> 70\%$), mialgia e arrepios ($> 40\%$), artralgia e pirexia ($> 20\%$).

Participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

No Estudo 2, um total de 22 026 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam, pelo menos, 1 dose de Comirnaty 30 µg e um total de 22 021 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam placebo (incluindo 138 e 145 adolescentes com 16 e 17 anos de idade nos grupos da vacina e de placebo, respetivamente). Um total de 20 519 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam 2 doses de Comirnaty.

No momento da análise do Estudo 2, com data de fecho de dados de 13 de março de 2021 para o período de seguimento controlado com placebo, em ocultação, até às datas de desocultação dos

participantes, um total de 25 651 (58,2%) participantes (13 031 participantes que receberam Comirnaty e 12 620 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 16 anos, foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose. Esta análise incluiu um total de 15 111 participantes (7704 participantes que receberam Comirnaty e 7407 participantes que receberam placebo) com idade entre os 16 e os 55 anos, e um total de 10 540 participantes (5327 participantes que receberam Comirnaty e 5213 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 56 anos.

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam 2 doses, foram dor no local de injeção (>80%), fadiga (>60%), cefaleias (>50%), mialgia (>40%), arrepios (>30%), artralgia (>20%), pirexia e tumefação no local de injeção (>10%). Geralmente, foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação. Uma frequência ligeiramente inferior de reatogenicidade foi associada à idade mais avançada.

O perfil de segurança em 545 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam Comirnaty e que eram seropositivos para o vírus SARS-CoV-2 no início do estudo foi semelhante ao observado na população em geral.

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após a dose de reforço

Um subconjunto de participantes do Estudo 2 de Fase 2/3, com 306 adultos, com idade entre os 18 e 55 anos, que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty, aproximadamente, 6 meses (intervalo de 4,8 a 8,0 meses) depois de receberem a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 8,3 meses (intervalo de 1,1 a 8,5 meses) e 301 participantes foram seguidos durante ≥ 6 meses após a dose de reforço até à data de *cutoff* dos dados (22 de novembro de 2021).

O perfil global de segurança da dose de reforço foi semelhante ao que foi observado após 2 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade entre os 18 e 55 anos foram dor no local de injeção (> 80%), fadiga (> 60%), cefaleia (> 40%), mialgia (> 30%), arrepios e artralgia (> 20%).

No Estudo 4, um estudo controlado por placebo sobre a dose de reforço, participantes com idade igual ou superior a 16 anos do Estudo 2 receberam uma dose de reforço de Comirnaty (5081 participantes), ou placebo (5044 participantes), pelo menos, 6 meses após a segunda dose de Comirnaty. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 2,8 meses (intervalo de 0,3 a 7,5 meses) após a dose de reforço no período de seguimento em ocultação controlado por placebo até à data de fecho de dados (8 de fevereiro de 2022). Destes, 1281 participantes (895 com Comirnaty e 386 com placebo) foram seguidos durante ≥ 4 meses após a dose de reforço de Comirnaty. Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Um subconjunto de participantes do estudo 2 de Fase 2/3 composto por 825 adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty cerca de 11,2 meses (intervalo de 6,3 a 20,1 meses) após terem recebido a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 9,5 meses (intervalo de 1,5 a 10,7 meses) com base em dados até à data de *cutoff* (3 de novembro de 2022). Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Dose de reforço após o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada

Não foram identificadas quaisquer questões novas de segurança em 5 estudos independentes sobre a utilização de uma dose de reforço de Comirnaty em indivíduos que tinham completado o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada (dose de reforço heteróloga).

Comirnaty adaptada para a Ómicron

Crianças entre 5 e 11 anos de idade (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após o reforço (quarta dose)

Num subconjunto do estudo 6 (Fase 3), 113 participantes entre 5 e 11 anos de idade que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 a 8,5 meses após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tiveram uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,6 meses.

O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 foi semelhante ao observado após 3 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes entre 5 e 11 anos de idade foram dor no local de injeção (> 60%), fadiga (> 40%), cefaleias (> 20%) e mialgia (> 10%).

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após uma dose de reforço de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quarta dose)

Num subconjunto do estudo 5 (Fase 2/3), 107 participantes dos 12 aos 17 anos de idade, 313 participantes dos 18 aos 55 anos de idade e 306 participantes com idade igual ou superior a 56 anos que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) 5,4 a 16,9 meses após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tiveram uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,5 meses.

O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 foi semelhante ao observado após 3 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 12 anos foram dor no local de injeção (> 60%), fadiga (> 50%), cefaleias (> 40%), mialgia (> 20%), arrepios (> 10%) e artralgia (> 10%).

Lista tabelada de reações adversas em estudos clínicos de Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e experiência pós-comercialização de Comirnaty em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão indicadas em baixo de acordo com as seguintes categorias de frequência: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10\ 000$), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e experiência pós-comercialização de Comirnaty em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Linfadenopatia ^a
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Reações de hipersensibilidade (p. ex., erupção cutânea, prurido, urticária ^b , angioedema ^b)
	Desconhecido	Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Tonturas ^d ; letargia
	Raros	Paralisia facial periférica aguda ^c
	Desconhecido	Parestesia ^d ; hipostesia ^d
Cardiopatias	Muito raros	Miocardite ^d ; pericardite ^d
Afeções gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia ^d
	Frequentes	Náuseas; vômitos ^d

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Hiperidrose; suores noturnos
	Desconhecido	Eritema multiforme ^d
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia; mialgia
	Pouco frequentes	Dor nas extremidades ^e
Doenças do sistema reprodutor e da mama	Desconhecido	Fluxo menstrual abundante ⁱ
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor no local de injeção; fadiga; arrepios; pirexia ^f ; tumefação no local de injeção
	Frequentes	Rubor no local de injeção ^h
	Pouco frequentes	Astenia; mal-estar geral; prurido no local de injeção
	Desconhecido	Edema extenso do membro vacinado ^d ; edema facial ^g

- Em participantes com idade igual ou superior a 5 anos, foi observada uma frequência superior de linfadenopatia após uma dose de reforço ($\leq 2,8\%$) do que após doses primárias ($\leq 0,9\%$) da vacina.
- A categoria de frequência para urticária e angioedema foi raras.
- Durante o período de seguimento de segurança do ensaio clínico e até 14 de novembro de 2020, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda no grupo de placebo.
- Reação adversa determinada após a autorização.
- Refere-se ao braço vacinado.
- Observou-se uma maior frequência de pirexia após a segunda dose em comparação com a primeira dose.
- Na fase de pós-comercialização foi notificado edema facial em pessoas vacinadas com história de preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis.
- Ocorreu vermelhidão no local de injeção com uma maior frequência (muito frequente) em crianças entre 5 e 11 anos de idade.
- A maioria dos casos parece de natureza não grave e temporária.

Descrição de reações adversas selecionadas

Miocardite e pericardite

O risco acrescido de miocardite após a vacinação com Comirnaty é mais elevado em jovens do sexo masculino (ver secção 4.4).

Dois grandes estudos farmacoepidemiológicos europeus avaliaram o risco acrescido em jovens do sexo masculino após a segunda dose de Comirnaty. Um estudo demonstrou que, num período de 7 dias após a segunda dose, ocorreram cerca de mais 0,265 (IC de 95%: 0,255 - 0,275) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 12 e os 29 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas. Noutro estudo, num período de 28 dias após a segunda dose, registaram-se mais 0,56 (IC de 95%: 0,37 - 0,74) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 16 e os 24 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas.

Dados limitados indicam que o risco de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty em crianças com idade entre os 5 e 11 anos parece ser inferior do que entre os 12 e os 17 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e que incluam o número de lote se disponível.

4.9 Sobredosagem

Estão disponíveis dados sobre a sobredosagem de 52 participantes incluídos no ensaio clínico que, devido a um erro na diluição, receberam 58 microgramas de Comirnaty. Os indivíduos vacinados não apresentaram qualquer aumento na reatogenicidade ou reações adversas.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização dos sinais vitais e o possível tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas virais, código ATC: J07BN01

Mecanismo de ação

O RNA mensageiro com nucleósido modificado em Comirnaty está formulado em nanopartículas lipídicas, permitindo que o RNA não replicante entre nas células hospedeiras, com consequente expressão transitória direta do antígeno S do vírus SARS-CoV-2. O mRNA codifica a proteína S (*Spike*) integral ligada à membrana, com duas mutações pontuais na hélice central. A mutação destes dois aminoácidos para a prolina bloqueia a proteína S (*Spike*) numa conformação pré-fusão antígenicamente preferida. A vacina induz respostas de imunidade mediada por células e anticorpos neutralizantes contra o antígeno S (*Spike*), o que pode contribuir para a proteção contra a COVID-19.

Eficácia

Comirnaty adaptada para a Ómicron

Imunogenicidade em crianças entre 5 e 11 anos de idade (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após o reforço (quarta dose)

Numa análise de um subconjunto do estudo 6, 103 participantes entre 5 e 11 anos de idade que tinham recebido anteriormente um esquema primário com 2 doses e uma dose de reforço com Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Os resultados incluem dados de imunogenicidade de um subconjunto comparador de participantes entre 5 e 11 anos de idade do estudo 3 que receberam 3 doses de Comirnaty. Em participantes entre 5 e 11 anos de idade que receberam uma quarta dose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e em participantes entre 5 e 11 anos de idade que receberam uma terceira dose de Comirnaty, 57,3% e 58,4% eram positivos para SARS-CoV-2 no início do estudo, respetivamente.

A resposta imune 1 mês após uma dose de reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 provocou títulos neutralizantes específicos para Omicron BA.4/BA.5 em geral semelhantes comparado com os títulos no grupo comparador que receberam 3 doses de Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 também provocou títulos semelhantes específicos para a estirpe de referência comparado com os títulos no grupo comparador.

Os resultados de imunogenicidade da vacina após uma dose de reforço em participantes entre 5 e 11 anos de idade são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Estudo 6 – Rácio da média geométrica e média geométrica dos títulos – participantes com ou sem evidência de infecção – 5 a 11 anos de idade – população de imunogenicidade avaliável

Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Ponto temporal da colheita ^a	Grupo de vacina (conforme atribuído/aleatorizado)				
		Estudo 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg Dose 4 e 1 mês após a dose 4		Estudo 3 Comirnaty 10 µg Dose 3 e 1 mês após a dose 3		Estudo 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	GMR ^d (IC 95% ^d)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^e	Pré-vacinação	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mês	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^e	Pré-vacinação	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,7; 1658,2)	-
	1 mês	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; MQ = mínimos quadrados; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- Tempos especificados no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Os GMR e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação da diferença das médias dos MQ e dos IC correspondentes, com base na análise de títulos neutralizantes transformados logaritmicamente utilizando um modelo de regressão linear com termos de títulos neutralizantes no início do estudo transformados logaritmicamente, estado da infecção após o início do estudo e os grupos de vacina como covariáveis.
- Os NT50 para o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.5).

Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após o reforço (quarta dose)

Numa análise de um subconjunto do estudo 5, 105 participantes dos 12 aos 17 anos de idade, 297 participantes dos 18 aos 55 anos de idade e 286 participantes com idade igual ou superior a 56 anos que tinham recebido anteriormente um esquema primário com 2 doses e uma dose de reforço com Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Nos participantes dos 12 aos 17 anos de idade, dos 18 aos 55 anos de idade e com idade igual ou superior a 56 anos, 75,2%, 71,7% e 61,5% eram positivos para o SARS-CoV-2 no início do estudo, respetivamente.

As análises de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra a Ómicron BA.4-5 e contra a estirpe de referência entre os participantes com idade igual ou superior a 56 anos que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no estudo 5 comparativamente a um subconjunto de participantes do estudo 4 que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty demonstraram a superioridade de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 em relação a Comirnaty, com base no rácio da média geométrica (GMR) e não inferioridade com base na diferença nas taxas de resposta serológica, no que diz respeito à resposta anti-Ómicron BA.4-5 e não inferioridade da resposta imune anti-estirpe de referência com base no GMR (Tabela 3).

As análises de NT50 contra a Ómicron BA.4-5 entre participantes dos 18 aos 55 anos de idade comparativamente a participantes com idade igual ou superior a 56 anos que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no estudo 5 demonstraram a não inferioridade da resposta anti-Ómicron BA.4-5 entre os participantes dos 18 aos 55 anos de idade comparativamente

aos participantes com idade igual ou superior a 56 anos, tanto para o GMR como para a diferença nas taxas de resposta serológica (Tabela 3).

O estudo também avaliou o nível de NT50 da resposta anti-Ômicron BA.4-5 SARS-CoV-2 e anti-estirpes de referência pré-vacinação e 1 mês após a vacinação em participantes que receberam um reforço (quarta dose) (Tabela 4).

Tabela 3. GMTs contra o SARS-CoV-2 (NT50) e diferença nas percentagens de participantes com resposta serológica 1 mês após o esquema de vacinação – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 do estudo 5 e Comirnaty do subconjunto do estudo 4 – participantes com ou sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 – população de imunogenicidade avaliável

GMTs contra o SARS-CoV-2 (NT50) 1 mês após o esquema de vacinação								
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Estudo 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Subconjunto do estudo 4 Comirnaty		Comparação entre grupos etários	Comparação entre grupos de vacina
	Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais		56 anos de idade ou mais		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Dos 18 aos 55 anos/≥ 56 anos de idade	≥ 56 anos de idade Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^a	GMT ^b (IC 95% ^b)	n ^a	GMT ^b (IC 95% ^b)	GMR ^e (IC 95% ^e)	GMR ^e (IC 95% ^e)
Ômicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Estirpe de referência – NT50 (título) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Diferença na percentagem de participantes com resposta serológica 1 mês após o esquema de vacinação								
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Subconjunto do estudo 4 Comirnaty		Comparação entre grupos etários	Comparação entre grupos de vacina ≥ 56 anos de idade
	Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais		56 anos de idade ou mais		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Dos 18 aos 55 anos/≥ 56 anos de idade	≥ 56 anos de idade Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^j)	Diferença ^k (IC 95% ^l)	Diferença ^k (IC 95% ^l)
Ômicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; MQ = mínimos quadrados; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

Nota: a resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo. Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado ≥ 4 × LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Os GMR e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação da diferença das médias dos MQ e dos IC correspondentes, com base na análise de títulos neutralizantes transformados logaritmicamente utilizando um modelo de regressão linear com termos de título neutralizante (escala log) no início do estudo e grupo de vacina e grupo etário.
- Os NT50 para o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e a Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.5).
- É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 0,67.
- É declarada superioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 1.
- É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 0,67 e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,80$.
- N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal pré-vacinação e no referido ponto temporal de colheita. Este valor é o denominador para o cálculo da percentagem.
- n = Número de participantes com resposta serológica para o referido ensaio no referido ponto temporal de colheita.
- IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.
- Diferença nas proporções, expressa em percentagem.
- IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por categoria de título neutralizante no início do estudo ($<$ mediana, \geq mediana) para a diferença entre proporções. A mediana dos títulos neutralizantes no início do estudo foi calculada nos dados agrupados em 2 grupos de comparador.
- É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença das percentagens de participantes com resposta serológica $\geq -10\%$.
- É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença das percentagens de participantes com resposta serológica $\geq -5\%$.

Tabela 4. Média geométrica dos títulos – subconjuntos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 do estudo 5 – antes de e 1 mês após reforço (quarta dose) – participantes com idade igual ou superior a 12 anos – com ou sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 – população de imunogenicidade avaliável

Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Ponto temporal da colheita ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Dos 12 aos 17 anos de idade		Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais	
		n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	Pré-vacinação	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mês	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	Pré-vacinação	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mês	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; MQ = mínimos quadrados; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- Tempos especificados no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- Os NT50 para o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e a Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.4-5).

Comirnaty

Estudo 2 é um estudo de Fase 1/2/3 multicêntrico, multinacional, aleatorizado, controlado por placebo, com ocultação do observador, para seleção de vacina-candidata, e determinação da dose e eficácia

com participantes de idade igual ou superior a 12 anos. A aleatorização foi estratificada por idade: 12 a 15 anos de idade, 16 a 55 anos de idade, ou idade igual ou superior a 56 anos, com um mínimo de 40% dos participantes no estrato ≥ 56 anos. O estudo excluiu participantes imunocomprometidos e que tinham diagnóstico clínico ou microbiológico prévio de COVID-19. Foram incluídos participantes com doença preexistente estável, definida como doença que não necessitou de alteração significativa no tratamento ou hospitalização por agravamento da doença durante as 6 semanas anteriores à inclusão, bem como participantes com infecção estável conhecida com o vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite C (VHC) ou vírus da hepatite B (VHB).

Eficácia em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

Na Fase 2/3 do Estudo 2, com base nos dados acumulados até 14 de novembro de 2020, foram aleatorizados aproximadamente 44 000 participantes num rácio 1:1 para receber 2 doses da vacina aprovada inicialmente de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. As análises de eficácia incluíram participantes que tinham recebido a segunda dose no prazo de 19 a 42 dias após a primeira administração. A maioria (93,1%) dos indivíduos vacinados receberam a segunda dose 19 a 23 dias após a primeira dose. Está previsto o seguimento dos participantes até 24 meses após a Dose 2, para avaliações de segurança e eficácia contra a COVID-19. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 14 dias antes e depois da administração de uma vacina contra a gripe, para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 60 dias antes ou depois de receberem derivados sanguíneos/plasmáticos ou imunoglobulinas até ao final do estudo para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo.

A população para a análise do parâmetro primário de eficácia incluiu 36 621 participantes com idade igual ou superior a 12 anos (18 242 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 18 379 no grupo de placebo), sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda dose. Além disso, 134 participantes tinham entre 16 e 17 anos de idade (66 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 68 no grupo de placebo) e 1616 participantes tinham 75 anos de idade ou mais (804 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 812 no grupo de placebo).

Aquando da análise primária de eficácia, os participantes tinham sido seguidos para COVID-19 sintomática durante um total de 2214 pessoa-anos no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e durante um total de 2222 pessoa-anos no grupo de placebo.

Não houve diferenças clínicas significativas na eficácia global da vacina em participantes com risco de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbidades que aumentem o risco de COVID-19 grave (p. ex., asma, índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², doença pulmonar crónica, diabetes *mellitus*, hipertensão).

As informações sobre a eficácia da vacina estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção no período de 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias)

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *			
Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 18 198 casos n^{1b} Tempo de vigilância^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18 325 casos n^{1b} Tempo de vigilância^c (n^{2d})	Eficácia da vacina % (95% IC)^e
Todos os participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 a 64 anos de idade	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)

65 anos de idade ou mais	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 a 74 anos de idade	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 anos de idade ou mais	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 [*Definição de caso: (pelo menos 1 de) febre, início ou agravamento de tosse, início ou agravamento de falta de ar, arrepios, início ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato, dor de garganta, diarreia ou vômitos.]

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 7 dias após receberem a última dose) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância. IC não ajustado para multiplicidade.

A eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 para a prevenção da primeira ocorrência de COVID-19 a partir do período de 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 94,6% (intervalo de confiança de 95% de 89,6% a 97,6%) em participantes com idade igual ou superior a 16 anos, com ou sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2.

Além disso, análises de subgrupos do parâmetro de eficácia primária mostraram estimativas de pontos de eficácia semelhantes entre sexos, grupos étnicos, e participantes com comorbilidades associadas a um risco elevado de COVID-19 grave.

Foram efetuadas análises da eficácia atualizadas com casos adicionais de COVID-19 confirmados acumulados durante o seguimento controlado com placebo, em ocultação, representando um período de até 6 meses após a Dose 2 na população de eficácia.

A informação atualizada de eficácia da vacina está apresentada na Tabela 6.

Tabela 6. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2* antes dos 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias) durante o período de seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N ^a = 20 998 casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Eficácia da vacina % (95% IC ^e)
Todos os participantes ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 a 64 anos de idade	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 anos de idade ou mais	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)

65 a 74 anos de idade	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 anos de idade ou mais	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

- * Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.
- N = Número de participantes no grupo especificado.
 - n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
 - Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
 - n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
 - O intervalo de confiança (IC) de 95%, bilateral, para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
 - Incluiu casos confirmados em participantes com 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19; 16 no grupo do placebo.

Na análise da eficácia atualizada, a eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da primeira ocorrência de COVID-19, 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 91,1% (IC 95% de 88,8% a 93,0%) durante o período em que as variantes Wuhan/tipo selvagem e Alfa eram as estirpes predominantes em circulação, em participantes na população de eficácia avaliável, com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Para além disso, as análises da eficácia atualizadas por subgrupo revelaram estimativas de eficácia pontuais semelhantes entre géneros, grupos étnicos, geografia e participantes com comorbilidades médicas e obesidade associadas a um elevado risco de COVID-19 grave.

Eficácia contra a COVID-19 grave

As análises da eficácia atualizadas referentes aos parâmetros de avaliação secundários de eficácia dão suporte a um benefício da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da COVID-19 grave.

Desde 13 de março de 2021, a eficácia da vacina contra a COVID-19 grave é apresentada apenas para participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 (Tabela 7), uma vez que as contagens de casos de COVID-19 em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foram as mesmas que nos participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2, tanto no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 como no do placebo.

Tabela 7. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 grave em participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2* com base na *Food and Drug Administration* (FDA)* após a Dose 1 ou a partir de 7 dias após a Dose 2 no seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 casos n1 ^a Tempo de vigilância (n2 ^b)	Placebo casos n1 ^a Tempo de vigilância (n2 ^b)	Eficácia da vacina % (95% IC ^c)
Após a Dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dias após a Dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Doença grave por COVID-19, conforme definição da FDA, é COVID-19 confirmada e presença de, pelo menos, 1 dos seguintes:

- Sinais clínicos em repouso indicativos de doença sistêmica grave (frequência respiratória ≥ 30 ciclos por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 batimentos por minuto, saturação de oxigênio $\leq 93\%$ com ar ambiente e ao nível do mar, ou com uma razão de pressão parcial de oxigênio no sangue arterial para fração inspirada de oxigênio < 300 mmHg);
 - Falência respiratória [definida como a necessidade de oxigênio de elevado fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)];
 - Evidência de choque (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, pressão arterial diastólica < 60 mmHg ou necessidade de vasopressores);
 - Disfunção renal, hepática ou neurológica aguda, significativa;
 - Admissão numa unidade de cuidados intensivos;
 - Morte.
- a. n_1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
 - b. n_2 = Número de participantes em risco de corresponderem ao parâmetro de avaliação.
 - c. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
 - d. Eficácia avaliada com base em toda a população (com intenção de tratar modificada) de eficácia disponível da Dose 1, a qual incluiu todos os participantes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose da intervenção em estudo.
 - e. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 vai desde a Dose 1 até ao final do período de vigilância.
 - f. Eficácia avaliada com base na população de eficácia avaliável (7 Dias), a qual incluiu todos os participantes elegíveis aleatorizados que receberam todas as doses da intervenção em estudo, conforme aleatorizados na janela pré-definida, não apresentam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.
 - g. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

Eficácia e imunogenicidade em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise inicial do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (representando uma mediana da duração do seguimento de > 2 meses após a Dose 2) sem evidência de infeção prévia, não houve casos em 1 005 participantes que receberam a vacina e 16 casos em 978 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 75,3; 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 18 casos em 1110 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 78,1; 100,0).

Foram realizadas análises da eficácia atualizadas com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos sem evidência de infeção prévia, não houve casos em 1057 participantes que receberam a vacina e 28 casos em 1030 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 86,8; 100,0) durante o período em que a variante Alfa era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 30 casos em 1109 participantes que receberam placebo.

Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 87,5; 100,0).

No Estudo 2, realizou-se, um mês após a segunda dose, uma análise dos títulos neutralizantes do SARS-CoV-2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes sem evidência serológica ou virológica de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até um mês após a segunda dose, comparando a resposta dos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (n = 190) com a resposta dos participantes com idade entre os 16 e 25 anos (n = 170).

O rácio dos títulos expressos em média geométrica (GMT) entre a faixa etária dos 12 aos 15 anos e a faixa etária dos 16 aos 25 anos foi de 1,76, com um IC bilateral 95% de 1,47 a 2,10. Deste modo, o critério de não inferioridade de 1,5 vezes foi satisfeito, uma vez que o limite inferior do IC bilateral de 95% para o rácio da média geométrica (GMR) foi de > 0,67.

Eficácia e imunogenicidade em crianças com idade entre 5 e 11 (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após 2 doses

O Estudo 3 é um estudo de Fase 1/2/3, composto por uma porção aberta para identificação da dose da vacina (Fase 1) e uma porção multicêntrica, multinacional, aleatorizada, controlada por placebo salino e com ocultação do observador para determinação da eficácia (Fase 2/3) que inclui participantes com idade entre 5 e 11 anos. A maioria (94,4%) dos indivíduos vacinados aleatorizados recebeu a segunda dose 19 a 23 dias após a dose 1.

Os resultados descritivos da eficácia da vacina em crianças com idade entre 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 são apresentados na Tabela 8. Não foram observados casos de COVID-19, nem no grupo da vacina nem no grupo de placebo, nos participantes com evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Tabela 8. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2: Sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 – Fase 2/3 – População com eficácia avaliável de crianças com idade entre 5 e 11 anos

Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 em crianças com idade entre 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2*			
	Vacina de mRNA contra a COVID-19 10 µg/dose N^a=1305 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)
Crianças com idade entre 5 e 11 anos	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90.7 (67,7; 98,3)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- a. N = Número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.

Foi realizada uma análise da eficácia orientada por hipóteses pré-especificadas atualizada com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 3 em crianças com idade entre os 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia, houve 10 casos em 2703 participantes que receberam a vacina e 42 casos em 1348 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 88,2% (intervalo de confiança de 95% de 76,2; 94,7) durante o período em que a variante delta era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 12 casos nos 3018 participantes que receberam a vacina e 42 casos em 1511 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 85,7% (intervalo de confiança de 95% de 72,4; 93,2).

No Estudo 3, uma avaliação de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra o SARS-CoV-2 um mês após a Dose 2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes demonstrou efetividade através de *immunobridging* das respostas imunitárias comparando crianças com idades entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) na Fase 2/3 do Estudo 3 com os participantes com idade entre 16 e 25 anos na Fase 2/3 do Estudo 2 sem evidência serológica ou virológica de infecção prévia por SARS-CoV-2 até um mês após a Dose 2, cumprindo os critérios de *immunobridging* predefinidos, tanto para o rácio da média geométrica (GMR) como para a diferença nas taxas de resposta serológica, definindo-se resposta serológica como a obtenção de um aumento, pelo menos, 4 vezes superior nos NT50 contra o SARS-CoV-2 desde o início do estudo (antes da Dose 1).

O GMR dos NT50 contra o SARS-CoV-2 um mês após a Dose 2 em crianças com idade entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) em comparação com a dos jovens adultos com idade entre 16 e 25 anos foi de 1,04 (IC bilateral de 95%: 0,93; 1,18). Entre os participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 até um mês após a Dose 2, 99,2% das crianças com idade entre 5 e 11 anos e 99,2% dos participantes com idade entre 16 e 25 anos apresentavam uma resposta serológica um mês após a Dose 2. A diferença nas proporções de participantes que apresentaram uma resposta serológica entre os 2 grupos etários (crianças - adulto jovem) foi de 0,0% (IC bilateral de 95%: -2,0%; 2,2%). Esta informação é apresentada na Tabela 9.

Tabela 9. Resumo do rácio da média geométrica de 50% dos títulos neutralizantes e diferença em percentagens de participantes com resposta serológica – comparação entre crianças com idade entre 5 e 11 anos (Estudo 3) e participantes com idade entre 16 a 25 anos (Estudo 2) – participantes sem evidência de infeção até 1 mês após a Dose 2 – subconjunto de *immunobridging* – Fase 2/3 – população de imunogenicidade avaliável

		Vacina de mRNA contra a COVID-19		5 a 11 anos/ 16 a 25 anos	
		10 µg/dose 5 a 11 anos N ^a =264	30 µg/dose 16 a 25 anos N ^a =253		
	Ponto temporal ^b	GMT ^c (95% IC)	GMT ^c (95% IC ^c)	GMR ^d (95% IC ^d)	Satisfaz objetivo de <i>immunobridging</i> ^e (S/N)
Média geométrica de 50% dos títulos neutralizante ^{s^f} (GMT ^c)	1 mês após a Dose 2	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	S
	Ponto temporal ^b	n ^g (%) (95% IC ^h)	n ^g (%) (95% IC ^h)	Diferença% ⁱ (95% IC ^j)	Satisfaz objetivo de <i>immunobridging</i> ^k (S/N)
Taxa de resposta serológica (%) para 50% dos títulos neutralizante ^{s^f}	1 mês após a Dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	S

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave -; S/N = sim/não

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (colheita de sangue até 1 mês após a Dose 2) de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 (ou seja, anticorpos com N ligante [soro] negativos na visita da Dose 1 e 1 mês após a Dose 2, vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT [exsudado nasal] nas Visitas da Dose 1 e 2 e com NAAT [exsudado nasal] negativo em qualquer visita não programada no período até 1 mês após a colheita de sangue da Dose 2) e que não tinha história clínica de COVID-19.

Nota: A resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo (antes da Dose 1). Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado $\geq 4 \times$ LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados antes da vacinação e um mês após a Dose 2. Estes valores são também os denominadores utilizados nos cálculos percentuais das taxas de resposta serológica.
- Calendário especificado no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- GMT e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados do ensaio inferiores ao LLOQ foram definidos para $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando a diferença média dos logaritmos dos títulos (idade entre 5 e 11 anos menos idade entre 16 e 25 anos) e o IC correspondente (com base na distribuição *t* de Student).
- É declarado *immunobridging* baseada no GMT se o limite inferior do IC bilateral de 95% para o GMR for superior a 0,67 e a estimativa de ponto do GMR for $\geq 0,8$.
- Os NT50 contra o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus repórter fluorescente derivado da estirpe

USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra de NT50 é definida como a diluição recíproca do soro em que 50% do vírus é neutralizado.

g. n = Número de participantes com resposta serológica baseada nos NT50 um mês após a Dose 2.

h. IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.

i. Diferença nas proporções, expressa em percentagem (idade entre 5 e 11 anos menos idade entre 16 e 25 anos).

j. IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen para a diferença de proporções, expressa em percentagem.

k. É declarado *immunobridging* baseada na taxa de resposta serológica se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença de resposta serológica for superior a -10,0%.

Imunogenicidade em crianças com idade entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após uma dose de reforço

Foi administrada uma dose de reforço de Comirnaty a 401 participantes selecionados aleatoriamente no Estudo 3. A efetividade de uma dose de reforço na faixa etária dos 5 aos 11 anos foi deduzida a partir da imunogenicidade. A respetiva imunogenicidade foi avaliada através dos NT50 contra a estirpe de referência do SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). As análises dos NT50 1 mês a dose de reforço comparativamente a antes da dose de reforço demonstrou um aumento substancial dos GMT em indivíduos dos 5 aos 11 anos de idade sem evidências serológicas ou virológicas de infeção anterior pelo SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 2 e a dose de reforço. Esta análise está resumida na Tabela 10.

Tabela 10. Resumo da média geométrica dos títulos – NT50 – participantes sem evidências de infeção – Fase 2/3 – conjunto de imunogenicidade – idade entre 5 e 11 anos – população de imunogenicidade avaliável

	Ponto temporal da colheita ^a		
	1 mês após a dose de reforço (n ^b =67)	1 mês após a Dose 2 (n ^b =96)	1 mês após a dose de reforço/ 1 mês após a Dose 2
Ensaio	GMT ^c (IC 95% ^c)	GMT ^c (IC 95% ^c)	GMR ^d (IC 95% ^d)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253;9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

a. Calendário especificado no protocolo para a colheita de amostras de sangue.

b. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado no referido ponto tempo de dose/colheita.

c. GMT e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados do ensaio inferiores ao LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.

d. GMR e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando a diferença média dos logaritmos dos títulos (1 mês após a dose de reforço menos 1 mês após a Dose 2) e o IC correspondente (com base na distribuição *t* de Student).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Comirnaty em todos os subgrupos da população pediátrica para a prevenção da COVID-19 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento.

Toxicidade geral

Os ratos que receberam Comirnaty por via intramuscular (3 doses humanas totais, uma vez por semana, gerando níveis relativamente superiores nos ratos devido às diferenças de peso corporal) demonstraram algum edema e eritema no local de injeção e aumento dos leucócitos (incluindo basófilos e eosinófilos) o que é consistente com uma resposta inflamatória, bem como vacuolização dos hepatócitos na tríade portal sem evidência de lesão hepática. Todos os efeitos foram reversíveis.

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade nem de carcinogenicidade. Não se espera que os componentes da vacina (lípidos e mRNA) tenham potencial genotóxico.

Toxicidade reprodutiva

A toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento foram investigadas em ratos num estudo combinado de fertilidade e de toxicidade para o desenvolvimento em que os ratos-fêmea receberam Comirnaty por via intramuscular antes do acasalamento e durante a gestação (tendo recebido 4 doses humanas completas, que geram níveis relativamente superiores nos ratos devido a diferenças de peso corporal, entre o dia 21 antes do acasalamento e o dia 20 de gestação). As respostas de anticorpos neutralizantes do vírus SARS-CoV-2 estiveram presentes em fêmeas desde antes do acasalamento até ao final do estudo, no dia 21 pós-natal, bem como nos fetos e na ninhada. Não houve efeitos relacionados com a vacinação na fertilidade feminina, na gravidez, ou no desenvolvimento embrionário-fetal ou no desenvolvimento da ninhada. Não existem dados sobre Comirnaty relativamente à transferência transplacentária da vacina ou excreção no leite.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

((4-hidroxitil)azanodiol)bis(hexano-6,1-diol)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)

1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)

Colesterol

Trometamol

Cloridrato de trometamol

Sacarose

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

Frasco para injetáveis congelado

18 meses se conservado a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. Após a receção, a vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C.

Frascos para injetáveis de dose única

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis de dose única da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 2 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frascos para injetáveis multidoso

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis multidoso da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 6 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frasco para injetáveis descongelado

Conservação e transporte durante um período de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 18 meses.

- Ao mover a vacina para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, o prazo de validade atualizado tem de ser escrito na embalagem exterior e a vacina deve ser utilizada ou eliminada até ao prazo de validade atualizado. O prazo de validade original deve ser riscado.
- Se a vacina for recebida a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, deve ser conservada a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. O prazo de validade na embalagem exterior deve ter sido atualizado para refletir o prazo de validade em refrigeração e o prazo de validade original deve ter sido riscado.

Antes da utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados por um período de até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.

Gestão dos desvios de temperatura durante a conservação refrigerada

- Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis por abrir permanece estável durante um período máximo de 10 semanas quando conservado a temperaturas entre -2 °C e 2 °C, dentro do período de conservação de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C.
- Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis pode ser conservado durante um período máximo de 24 horas a temperaturas entre 8 °C e 30 °C, incluindo o período máximo de 12 horas após a primeira perfuração.

Esta informação destina-se a orientar os profissionais de saúde apenas em caso de desvios temporários de temperatura.

Frasco para injetáveis aberto

A estabilidade química e física foi demonstrada durante 12 horas a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C, incluindo até 6 horas do tempo de transporte. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura exclua os riscos de contaminação microbiana, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar num congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Durante a conservação, minimizar a exposição à luz ambiente e evitar a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta.

Condições de conservação do medicamento após descongelamento e primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dispersão é fornecido num frasco para injetáveis transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha (borracha de bromobutilo sintética) e tampa azul de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio.

Um frasco para injetáveis de dose única contém 1 dose de 0,3 ml, ver secções 4.2 e 6.6.

Um frasco para injetáveis multidose (2,25 ml) contém 6 doses de 0,3 ml, ver secções 4.2 e 6.6.

Embalagens de 10 frascos para injetáveis de dose única.

Embalagens de 10 frascos para injetáveis multidose.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico azul** e que o **nome do medicamento é Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramas)/dose dispersão injetável** (crianças entre 5 e 11 anos de idade).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes de utilizar.
 - Frascos para injetáveis de dose única: uma embalagem de 10 frascos para injetáveis de dose única pode demorar 2 horas a descongelar.
 - Frascos para injetáveis multidose: uma embalagem de 10 frascos para injetáveis multidose pode demorar 6 horas a descongelar.
- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um período máximo de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Preparação das doses de 0,3 ml

- Antes de utilizar, misture invertendo suavemente 10 vezes os frascos para injetáveis. Não agite.
- Antes de misturar, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas de cor branca a esbranquiçada.

- Depois de misturada, a vacina deve apresentar-se como uma dispersão transparente a ligeiramente opalescente, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Verifique se o frasco para injetáveis é de dose única ou multidose e siga as instruções de manuseamento aplicáveis a seguir fornecidas:
 - Frascos para injetáveis de dose única
 - Retire uma única dose de 0,3 ml de vacina.
 - Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
 - Frasco para injetáveis multidose
 - Os frascos para injetáveis multidose contêm 6 doses de 0,3 ml cada.
 - Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antissética de utilização única.
 - Retire 0,3 ml de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 para crianças entre 5 e 11 anos de idade.

Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Registe a data/hora apropriada no frasco para injetáveis. Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a primeira perfuração.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Mainz
 Alemanha
 Telefone: +49 6131 9084-0
 Fax: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fracos para injetáveis de dose única

EU/1/20/1528/015

Fracos para injetáveis multidose

EU/1/20/1528/016

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de dezembro de 2020

Data da última renovação: 10 de outubro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramas)/dose concentrado para dispersão injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Frasco para injetáveis multidose com uma tampa castanho-avermelhado que tem de ser diluído antes da utilização.

Um frasco para injetáveis (0,4 ml) contém 10 doses de 0,2 ml após a diluição, ver secções 4.2 e 6.6.

Uma dose (0,2 ml) contém 1,5 microgramas de tozinamerano e 1,5 microgramas de famtozinamerano, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado, incorporados em nanopartículas lipídicas).

Tozinamerano é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2 (Original). Famtozinamerano é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2 (Ómicron BA.4-5).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para dispersão injetável (concentrado estéril).

A vacina é uma dispersão congelada de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramas)/dose concentrado para dispersão injetável é indicado para a imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em lactentes e crianças com idade entre os 6 meses e 4 anos.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Lactentes e crianças com idade entre os 6 meses e 4 anos sem antecedentes de conclusão de um esquema primário contra a COVID-19 ou sem infeção prévia pelo SARS-CoV-2

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramas)/dose é administrado por via intramuscular após a diluição num esquema de vacinação primário de 3 doses (0,2 ml cada). Recomenda-se que a

segunda dose seja administrada 3 semanas após a primeira dose, seguido por uma terceira dose administrada, pelo menos, 8 semanas após a segunda dose (ver secções 4.4 e 5.1).

Se a criança completar 5 anos de idade entre as doses do esquema primário, deve concluir o esquema primário com o mesmo nível de dose de 3 microgramas ou de 1,5/1,5 microgramas.

Lactentes e crianças com idade entre os 6 meses e 4 anos com antecedentes de conclusão de um esquema primário contra a COVID-19 ou infecção prévia pelo SARS-CoV-2

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramas)/dose é administrado por via intramuscular após a diluição sob a forma de uma dose única de 0,2 ml para lactentes e crianças com idade entre os 6 meses e 4 anos.

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Gravemente imunocomprometidos com idade entre os 6 meses e 4 anos

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos, de acordo com as recomendações nacionais (ver secção 4.4).

Intercambialidade

O primeiro esquema poderá consistir de Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ou Comirnaty Omicron XBB.1.5 (ou uma associação), mas sem exceder o número total de doses necessárias para o esquema primário. O esquema primário deve ser administrado apenas uma vez.

A intercambialidade de Comirnaty com vacinas contra a COVID-19 de outros fabricantes não foi estabelecida.

População pediátrica

Existem formulações pediátricas disponíveis para crianças entre 5 e 11 anos de idade. Para mais informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de outras formulações.

A segurança e eficácia da vacina em lactentes com menos de 6 meses de idade não foram ainda estabelecidas.

Modo de administração

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramas)/dose concentrado para dispersão injetável deve ser administrado por via intramuscular após a diluição (ver secção 6.6).

Após a diluição, os frascos para injetáveis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 contêm 10 doses de 0,2 ml de vacina. Para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis, devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis. Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Não junte o excesso de vacina de vários frascos para injetáveis.

Em lactentes dos 6 a menos de 12 meses de idade, o local de injeção recomendado é a face anterolateral da coxa. Em indivíduos com idade igual ou superior a 1 ano, o local de injeção recomendado é a face anterolateral da coxa ou o músculo deltoide.

Não injete a vacina por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

A vacina não deve ser misturada na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.

Para precauções antes da administração da vacina, ver a secção 4.4.

Para instruções de descongelamento, manuseamento e eliminação da vacina, ver a secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados acontecimentos de anafilaxia. Deve estar imediatamente disponível tratamento médico e supervisão na eventualidade de uma reação anafilática após a administração da vacina.

Recomenda-se uma observação atenta durante, pelo menos, 15 minutos após a vacinação. Não deve administrar-se uma dose subsequente da vacina a indivíduos que apresentaram anafilaxia aquando da dose anterior de Comirnaty.

Miocardite e pericardite

Existe um risco acrescido de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty. Estas doenças podem desenvolver-se em apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino (ver secção 4.8). Os dados disponíveis indicam que a maior parte dos casos recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais.

Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de miocardite e pericardite. Os indivíduos vacinados (incluindo pais ou cuidadores) devem ser instruídos a procurar assistência médica imediata caso desenvolvam sintomas indicativos de miocardite ou pericardite, tais como dor no peito (aguda e persistente), falta de ar ou palpitações após a vacinação.

Os profissionais de saúde devem consultar orientações disponíveis e/ou especialistas nesta área para diagnosticar e tratar esta doença.

Reações relacionadas com ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reação vasovagal (síncope), hiperventilação, ou reações relacionadas com stress (p. ex., tonturas, palpitações, aumento da frequência cardíaca, alterações na tensão arterial, parestesia, hipostesia e sudação), associadas ao processo de vacinação em si. As reações relacionadas com stress são temporárias e resolvem-se por si. Os indivíduos devem ser aconselhados a comunicarem quaisquer sintomas à pessoa que administra a vacina para sua avaliação. É importante que sejam tomadas precauções para evitar lesões causadas por desmaio.

Comorbilidades

A vacinação deve ser adiada em indivíduos que apresentem doença febril aguda grave ou infeção aguda. A presença de uma infeção ligeira e/ou febre baixa não deve causar o adiamento da vacinação.

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

Tal como em outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos que estejam a receber tratamento anticoagulante ou que apresentem trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação (tal como hemofilia) dado que pode ocorrer hemorragia ou hematoma após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia e a segurança da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles a receber tratamento imunossupressor. A eficácia de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode ser inferior em indivíduos imunocomprometidos.

Duração da proteção

Desconhece-se a duração da proteção proporcionada pela vacina, estando esta ainda a ser determinada por ensaios clínicos em curso.

Limitações da eficácia da vacina

Tal como em qualquer vacina, é possível que a vacinação com Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 não proteja todos os indivíduos que recebam a vacina. É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos até 7 dias após a sua vacinação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A administração concomitante de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 com outras vacinas não foi estudada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramas)/dose concentrado para dispersão injetável não se destina a indivíduos com mais de 5 anos de idade.

Para obter pormenores sobre a utilização em indivíduos com mais de 5 anos de idade, queira consultar o Resumo das Características do Medicamento de outras formulações.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

Os efeitos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre a capacidade de conduzir, andar de bicicleta e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de uma dose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 foi deduzida a partir de dados da segurança de Comirnaty e de vacinas adaptadas para a Ómicron.

Comirnaty

Lactentes com idade entre os 6 e 23 meses – após 3 doses

Numa análise do Estudo 3 (Fase 2/3), 1776 lactentes (1178 receberam a Comirnaty 3 µg aprovada inicialmente e 598 receberam placebo) tinham idade entre os 6 e 23 meses. Com base em dados do período de seguimento em ocultação, controlado por placebo até à data de *cutoff* de 29 de abril de 2022, 570 lactentes com idade entre os 6 e 23 meses que receberam um esquema primário com 3 doses (386 receberam Comirnaty 3 µg e 184 receberam placebo) foram acompanhados durante uma mediana de 1,3 meses após a terceira dose.

As reações adversas mais frequentes em lactentes com idade entre os 6 e 23 meses após terem recebido qualquer uma das doses do esquema primário incluíram irritabilidade (> 60%), sonolência (> 40%), diminuição do apetite (> 30%), sensibilidade no local de injeção (> 20%), vermelhidão no local de injeção e febre (> 10%).

Crianças com idade entre os 2 e 4 anos de idade – após 3 doses

Numa análise do Estudo 3 (Fase 2/3), 2750 crianças (1835 receberam Comirnaty 3 µg e 915 receberam placebo) tinham idade entre os 2 e 4 anos. Com base em dados do período de seguimento em ocultação, controlado por placebo até à data de *cutoff* de 29 de abril de 2022, 886 crianças com idade entre os 2 e 4 anos que receberam um esquema primário com 3 doses (606 receberam Comirnaty 3 µg e 280 receberam placebo) foram acompanhadas durante uma mediana de 1,4 meses após a terceira dose.

As reações adversas mais frequentes em crianças com idade entre os 2 e 4 anos após terem recebido qualquer uma das doses do esquema primário incluíram dor no local de injeção e fadiga (> 40%), vermelhidão no local de injeção e febre (> 10%).

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos de idade (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após 2 doses

No Estudo 3, um total de 3109 crianças com idade entre os 5 a 11 anos receberam, pelo menos, uma dose de Comirnaty 10 µg e um total de 1538 crianças com idade entre os 5 e 11 anos receberam placebo. No momento da análise da Fase 2/3 do Estudo 3 com dados até à data de corte de 20 de maio de 2022, 2206 crianças (1481 receberam Comirnaty 10 µg e 725 receberam placebo) foram acompanhadas durante, pelo menos, ≥ 4 meses após a segunda dose no período de seguimento controlado por placebo em ocultação. A avaliação da segurança no Estudo 3 está em curso.

O perfil global de segurança de Comirnaty em participantes com idade entre os 5 e 11 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes em crianças com idade entre os 5 e 11 anos após terem recebido 2 doses foram dor no local de injeção (> 80%), fadiga (> 50%), cefaleia (> 30%), rubor e tumefação no local de injeção (≥ 20%), mialgia, arrepios e diarreia (> 10%).

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após a dose de reforço

Num subconjunto do Estudo 3, um total de 401 crianças com idade entre os 5 e 11 anos receberam uma dose de reforço de Comirnaty 10 µg, pelo menos, 5 meses (intervalo de 5 a 9 meses) após completarem o esquema primário. A análise do subconjunto da Fase 2/3 do Estudo 3 baseia-se em dados até à data de *cutoff* de 22 de março de 2022 (mediana do tempo de seguimento de 1,3 meses).

O perfil global de segurança para a dose de reforço foi semelhante ao observado após o esquema primário. As reações adversas mais frequentes em crianças com idade entre os 5 e 11 anos foram dor no local de injeção (> 70%), fadiga (> 40%), cefaleia (> 30%), mialgia, arrepios, rubor e tumefação no local de injeção (> 10%).

Adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise do seguimento da segurança de longa duração do Estudo 2, 2260 adolescentes (1131 que receberam Comirnaty e 1 129 que receberam placebo) tinham entre 12 e 15 anos de idade. Destes, 1559 adolescentes (786 que receberam Comirnaty e 773 que receberam placebo) foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose.

O perfil global de segurança de Comirnaty em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes nos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que receberam 2 doses, foram: dor no local de injeção (> 90%), fadiga e cefaleia (> 70%), mialgia e arrepios (> 40%), artralgia e pirexia (> 20%).

Participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

No Estudo 2, um total de 22 026 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam, pelo menos, 1 dose de Comirnaty 30 µg e um total de 22 021 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam placebo (incluindo 138 e 145 adolescentes com 16 e 17 anos de idade nos grupos da vacina e de placebo, respetivamente). Um total de 20 519 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam 2 doses de Comirnaty.

No momento da análise do Estudo 2, com data de fecho de dados de 13 de março de 2021 para o período de seguimento controlado com placebo, em ocultação, até às datas de desocultação dos participantes, um total de 25 651 (58,2%) participantes (13 031 participantes que receberam Comirnaty e 12 620 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 16 anos, foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose. Esta análise incluiu um total de 15 111 participantes (7704 participantes que receberam Comirnaty e 7407 participantes que receberam placebo) com idade entre os 16 e os 55 anos, e um total de 10 540 participantes (5327 participantes que receberam Comirnaty e 5213 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 56 anos.

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam 2 doses, foram dor no local de injeção (>80%), fadiga (>60%), cefaleias (>50%), mialgia (>40%), arrepios (>30%), artralgia (>20%), pirexia e tumefação no local de injeção (>10%). Geralmente, foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação. Uma frequência ligeiramente inferior de reatogenicidade foi associada à idade mais avançada.

O perfil de segurança em 545 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam Comirnaty e que eram seropositivos para o vírus SARS-CoV-2 no início do estudo foi semelhante ao observado na população em geral.

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após a dose de reforço

Um subconjunto de participantes do Estudo 2 de Fase 2/3, com 306 adultos, com idade entre os 18 e 55 anos, que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty, aproximadamente, 6 meses (intervalo de 4,8 a 8,0 meses) depois de receberem a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 8,3 meses (intervalo de 1,1 a 8,5 meses) e 301 participantes foram seguidos durante ≥ 6 meses após a dose de reforço até à data de *cutoff* dos dados (22 de novembro de 2021).

O perfil global de segurança da dose de reforço foi semelhante ao que foi observado após 2 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade entre os 18 e 55 anos foram dor no local de injeção (> 80%), fadiga (> 60%), cefaleia (> 40%), mialgia (> 30%), arrepios e artralgia (> 20%).

No Estudo 4, um estudo controlado por placebo sobre a dose de reforço, participantes com idade igual ou superior a 16 anos do Estudo 2 receberam uma dose de reforço de Comirnaty (5081 participantes), ou placebo (5044 participantes), pelo menos, 6 meses após a segunda dose de Comirnaty. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 2,8 meses (intervalo de 0,3 a 7,5 meses) após a dose de reforço no período de seguimento em ocultação controlado por placebo até à data de fecho de dados (8 de fevereiro de 2022). Destes, 1281 participantes (895 com Comirnaty e 386 com placebo) foram seguidos durante ≥ 4 meses após a dose de reforço de Comirnaty. Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Um subconjunto de participantes do estudo 2 de Fase 2/3 composto por 825 adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty cerca de 11,2 meses (intervalo de 6,3 a 20,1 meses) após terem recebido a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 9,5 meses (intervalo de 1,5 a 10,7 meses) com base em dados até à data de *cutoff* (3 de novembro de 2022). Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Dose de reforço após o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada

Não foram identificadas quaisquer questões novas de segurança em 5 estudos independentes sobre a utilização de uma dose de reforço de Comirnaty em indivíduos que tinham completado o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada (dose de reforço heteróloga).

Comirnaty adaptada para a Ómicron

Lactentes entre 6 e 23 meses de idade – após o reforço (quarta dose)

Num subconjunto do estudo 6 (Fase 3), 39 participantes entre 6 e 23 meses de idade que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) 2,1 a 8,6 meses após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tiveram uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,7 meses.

O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 foi semelhante ao observado após 3 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes entre 6 e 23 meses de idade foram irritabilidade (> 20%), diminuição do apetite (> 10%) e sonolência (> 10%).

Crianças entre 2 e 4 anos de idade – após o reforço (quarta dose)

Num subconjunto do estudo 6 (Fase 3), 124 participantes entre 2 e 4 anos de idade que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,2 a 8,6 meses após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tiveram uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,8 meses.

O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 foi semelhante ao observado após 3 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes entre 2 e 4 anos de idade foram dor no local de injeção (> 30%) e fadiga (> 20%).

Crianças entre 5 e 11 anos de idade (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após o reforço (quarta dose)

Num subconjunto do estudo 6 (Fase 3), 113 participantes entre 5 e 11 anos de idade que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 a 8,5 meses após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tiveram uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,6 meses.

O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 foi semelhante ao observado após 3 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes entre 5 e 11 anos de idade foram dor no local de injeção (> 60%), fadiga (> 40%), cefaleias (> 20%) e mialgia (> 10%).

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após uma dose de reforço de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quarta dose)

Num subconjunto do estudo 5 (Fase 2/3), 107 participantes dos 12 aos 17 anos de idade, 313 participantes dos 18 aos 55 anos de idade e 306 participantes com idade igual ou superior a 56 anos que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) 5,4 a 16,9 meses após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tiveram uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,5 meses.

O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 foi semelhante ao observado após 3 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 12 anos foram dor no local de injeção (> 60%), fadiga (> 50%), cefaleias (> 40%), mialgia (> 20%), arrepios (> 10%) e artralgia (> 10%).

Lista tabelada de reações adversas em estudos clínicos de Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e experiência pós-comercialização de Comirnaty em indivíduos com idade igual ou superior a 6 meses

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão indicadas em baixo de acordo com as seguintes categorias de frequência: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10\ 000$), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e experiência pós-comercialização de Comirnaty em indivíduos com idade igual ou superior a 6 meses

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Linfadenopatia ^a
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Reações de hipersensibilidade (p. ex., erupção cutânea ⁱ , prurido, urticária, angioedema ^b)
	Desconhecido	Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Diminuição do apetite ^j
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Irritabilidade ^k
	Pouco frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias, sonolência ^k
	Pouco frequentes	Tonturas ^d ; letargia
	Raros	Paralisia facial periférica aguda ^c
	Desconhecido	Parestesia ^d ; hipostesia ^d
Cardiopatias	Muito raros	Miocardite ^d ; pericardite ^d
Afeções gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia ^d
	Frequentes	Náuseas; vômitos ^d
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Hiperidrose; suores noturnos
	Desconhecido	Eritema multiforme ^d
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia; mialgia
	Pouco frequentes	Dor nas extremidades ^e
Doenças do sistema reprodutor e da mama	Desconhecido	Fluxo menstrual abundante ^l
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor no local de injeção; sensibilidade no local de injeção ^k ; fadiga; arrepios; pirexia ^f ; tumefação no local de injeção
	Frequentes	Rubor no local de injeção ^h
	Pouco frequentes	Astenia; mal-estar geral; prurido no local de injeção
	Desconhecido	Edema extenso do membro vacinado ^d ; edema facial ^g

- a. Em participantes com idade igual ou superior a 5 anos, foi observada uma frequência superior de linfadenopatia após uma dose de reforço ($\leq 2,8\%$) do que após doses primárias ($\leq 0,9\%$) da vacina.
- b. A categoria de frequência para urticária e angioedema foi raros.
- c. Durante o período de seguimento de segurança do ensaio clínico e até 14 de novembro de 2020, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda no grupo de placebo.
- d. Reação adversa determinada após a autorização.
- e. Refere-se ao braço vacinado.
- f. Observou-se uma maior frequência de pirexia após a segunda dose em comparação com a primeira dose.
- g. Na fase de pós-comercialização foi notificado edema facial em pessoas vacinadas com história de preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis.

- h Rubor do local de injeção ocorreu com maior frequência (muito frequente) em participantes com idade entre os 6 meses e 11 anos.
- i A categoria de frequência para erupção cutânea foi “frequentes” em participantes com idade entre os 6 e 23 meses.
- j A categoria de frequência para diminuição do apetite foi “muito frequentes” em participantes com idade entre os 6 e 23 meses.
- k. A irritabilidade, sensibilidade no local de injeção e sonolência dizem respeito a participantes com idade entre os 6 e 23 meses.
- l. A maioria dos casos parece de natureza não grave e temporária.

Descrição de reações adversas selecionadas

Miocardite e pericardite

O risco acrescido de miocardite após a vacinação com Comirnaty é mais elevado em jovens do sexo masculino (ver secção 4.4).

Dois grandes estudos farmacoepidemiológicos europeus avaliaram o risco acrescido em jovens do sexo masculino após a segunda dose de Comirnaty. Um estudo demonstrou que, num período de 7 dias após a segunda dose, ocorreram cerca de mais 0,265 (IC de 95%: 0,255 - 0,275) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 12 e os 29 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas. Noutro estudo, num período de 28 dias após a segunda dose, registaram-se mais 0,56 (IC de 95%: 0,37 - 0,74) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 16 e os 24 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas.

Dados limitados indicam que o risco de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty em crianças com idade entre os 5 e 11 anos parece ser inferior do que entre os 12 e os 17 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e que incluam o número de lote se disponível.

4.9 Sobredosagem

Estão disponíveis dados sobre a sobredosagem de 52 participantes incluídos no ensaio clínico que, devido a um erro na diluição, receberam 58 microgramas de Comirnaty. Os indivíduos vacinados não apresentaram qualquer aumento na reatogenicidade ou reações adversas.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização dos sinais vitais e o possível tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas virais, código ATC: J07BN01

Mecanismo de ação

O RNA mensageiro com nucleósido modificado em Comirnaty está formulado em nanopartículas lipídicas, permitindo que o RNA não replicante entre nas células hospedeiras, com consequente expressão transitória direta do antígeno S do vírus SARS-CoV-2. O mRNA codifica a proteína S (*Spike*) integral ligada à membrana, com duas mutações pontuais na hélice central. A mutação destes dois aminoácidos para a prolina bloqueia a proteína S (*Spike*) numa conformação pré-fusão

antigenicamente preferida. A vacina induz respostas de imunidade mediada por células e anticorpos neutralizantes contra o antigênio S (*Spike*), o que pode contribuir para a proteção contra a COVID-19.

Eficácia

Comirnaty adaptada para a Ómicron

Imunogenicidade em lactentes e crianças entre 6 meses e 4 anos de idade – após o reforço (quarta dose)

Numa análise de um subconjunto do estudo 6, 60 participantes entre 6 meses e 4 anos de idade receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) após terem recebido 3 doses de Comirnaty 3 microgramas/dose concentrado para dispersão. Os resultados incluem dados de imunogenicidade de um subconjunto comparador de participantes entre 6 meses e 4 anos de idade do estudo 3 que receberam 3 doses de Comirnaty 3 microgramas/dose concentrado para dispersão.

Um mês após uma dose de reforço (quarta dose), uma dose de reforço com Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) provocou títulos neutralizantes específicos para Omicron BA.4-5 (independentemente do estado de SARS-CoV-2 no início do estudo) superiores comparado com os títulos no grupo comparador que receberam 3 doses de Comirnaty 3 microgramas/dose concentrado para dispersão. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) também provocou títulos semelhantes específicos para a estirpe de referência comparado com os títulos no grupo comparador.

Os resultados de imunogenicidade da vacina após uma dose de reforço em participantes entre 6 meses e 4 anos de idade são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Média geométrica dos títulos – subconjunto do estudo 6 – participantes com ou sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 – entre 6 meses e 4 anos de idade – população de imunogenicidade avaliável

Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Grupo etário	Ponto temporal da colheita ^a	Grupo de vacina (conforme atribuído/aleatorizado)			
			Estudo 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 µg Dose 4 e 1 mês após a dose 4		Estudo 3 Comirnaty 3 µg Dose 3 e 1 mês após a dose 3	
			n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d	6 meses até aos 4 anos	Pré-vacinação	54	192,5 (120,4; 307,8)	54	70,5 (51,1; 97,2)
		1 mês	58	1695,2 (1151,8; 2494,9)	54	607,9 (431,1; 857,2)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^e	6 meses até aos 4 anos	Pré-vacinação	57	2678,1 (1913,0; 3749,2)	53	776,8 (536,4; 1125,0)
		1 mês	58	9733,0 (7708,2; 12 289,6)	53	9057,3 (7223,4; 11 356,8)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- Tempos especificados no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como 0,5 × LLOQ.
- Os NT50 para o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.5).

Imunogenicidade em crianças entre 5 e 11 anos de idade (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após o reforço (quarta dose)

Numa análise de um subconjunto do estudo 6, 103 participantes entre 5 e 11 anos de idade que tinham recebido anteriormente um esquema primário com 2 doses e uma dose de reforço com Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Os resultados incluem dados de imunogenicidade de um subconjunto comparador de participantes entre 5 e 11 anos de idade do estudo 3 que receberam 3 doses de Comirnaty. Em participantes entre 5 e 11 anos de idade que receberam uma quarta dose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e em participantes entre 5 e 11 anos de idade que receberam uma terceira dose de Comirnaty, 57,3% e 58,4% eram positivos para SARS-CoV-2 no início do estudo, respetivamente.

A resposta imune 1 mês após uma dose de reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 provocou títulos neutralizantes específicos para Omicron BA.4/BA.5 em geral semelhantes comparado com os títulos no grupo comparador que receberam 3 doses de Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 também provocou títulos semelhantes específicos para a estirpe de referência comparado com os títulos no grupo comparador.

Os resultados de imunogenicidade da vacina após uma dose de reforço em participantes entre 5 e 11 anos de idade são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Estudo 6 – Rácio da média geométrica e média geométrica dos títulos – participantes com ou sem evidência de infecção – 5 a 11 anos de idade – população de imunogenicidade avaliável

Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Ponto temporal da colheita ^a	Grupo de vacina (conforme atribuído/aleatorizado)				
		Estudo 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg Dose 4 e 1 mês após a dose 4		Estudo 3 Comirnaty 10 µg Dose 3 e 1 mês após a dose 3		Estudo 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	GMR ^d (IC 95% ^d)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^e	Pré-vacinação	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mês	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^e	Pré-vacinação	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,7; 1658,2)	-
	1 mês	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; MQ = mínimos quadrados; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- Tempos especificados no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como 0,5 × LLOQ.
- Os GMR e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação da diferença das médias dos MQ e dos IC correspondentes, com base na análise de títulos neutralizantes transformados logaritmicamente utilizando um modelo de regressão linear com termos de títulos neutralizantes no início do estudo transformados logaritmicamente, estado da infecção após o início do estudo e os grupos de vacina como covariáveis.
- Os NT50 para o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.5).

Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após o reforço (quarta dose)

Numa análise de um subconjunto do estudo 5, 105 participantes dos 12 aos 17 anos de idade, 297 participantes dos 18 aos 55 anos de idade e 286 participantes com idade igual ou superior a 56 anos que tinham recebido anteriormente um esquema primário com 2 doses e uma dose de reforço com Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Nos participantes dos 12 aos 17 anos de idade, dos 18 aos 55 anos de idade e com idade igual ou superior a 56 anos, 75,2%, 71,7% e 61,5% eram positivos para o SARS-CoV-2 no início do estudo, respectivamente.

As análises de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra a Ómicron BA.4-5 e contra a estirpe de referência entre os participantes com idade igual ou superior a 56 anos que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no estudo 5 comparativamente a um subconjunto de participantes do estudo 4 que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty demonstraram a superioridade de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 em relação a Comirnaty, com base no rácio da média geométrica (GMR) e não inferioridade com base na diferença nas taxas de resposta serológica, no que diz respeito à resposta anti-Ómicron BA.4-5 e não inferioridade da resposta imune anti-estirpe de referência com base no GMR (Tabela 4).

As análises de NT50 contra a Ómicron BA.4-5 entre participantes dos 18 aos 55 anos de idade comparativamente a participantes com idade igual ou superior a 56 anos que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no estudo 5 demonstraram a não inferioridade da resposta anti-Ómicron BA.4-5 entre os participantes dos 18 aos 55 anos de idade comparativamente aos participantes com idade igual ou superior a 56 anos, tanto para o GMR como para a diferença nas taxas de resposta serológica (Tabela 4).

O estudo também avaliou o nível de NT50 da resposta anti-Ómicron BA.4-5 SARS-CoV-2 e anti-estirpes de referência pré-vacinação e 1 mês após a vacinação em participantes que receberam um reforço (quarta dose) (Tabela 5).

Tabela 4. GMTs contra o SARS-CoV-2 (NT50) e diferença nas percentagens de participantes com resposta serológica 1 mês após o esquema de vacinação – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 do estudo 5 e Comirnaty do subconjunto do estudo 4 – participantes com ou sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 – população de imunogenicidade avaliável

GMTs contra o SARS-CoV-2 (NT50) 1 mês após o esquema de vacinação								
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Estudo 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Subconjunto do estudo 4 Comirnaty		Comparação entre grupos etários	Comparação entre grupos de vacina
	Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais		56 anos de idade ou mais		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Dos 18 aos 55 anos/≥ 56 anos de idade	≥ 56 anos de idade Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^a	GMT ^b (IC 95% ^b)	n ^a	GMT ^b (IC 95% ^b)	GMR ^c (IC 95% ^c)	GMR ^c (IC 95% ^c)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Estirpe de referência – NT50 (título) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Diferença na percentagem de participantes com resposta serológica 1 mês após o esquema de vacinação								
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Subconjunto do estudo 4 Comirnaty		Comparação entre grupos etários	Comparação entre grupos de vacina ≥ 56 anos de idade
	Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais		56 anos de idade ou mais		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Dos 18 aos 55 anos/≥ 56 anos de idade	≥ 56 anos de idade Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^j)	Diferença ^k (IC 95% ^l)	Diferença ^k (IC 95% ^l)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; MQ = mínimos quadrados; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

Nota: a resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo. Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado $\geq 4 \times$ LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times$ LLOQ.
- Os GMR e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação da diferença das médias dos MQ e dos IC correspondentes, com base na análise de títulos neutralizantes transformados logaritmicamente utilizando

um modelo de regressão linear com termos de título neutralizante (escala log) no início do estudo e grupo de vacina ou grupo etário.

- d. Os NT50 para o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.5).
- e. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 0,67.
- f. É declarada superioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 1.
- g. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 0,67 e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,80$.
- h. N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal pré-vacinação e no referido ponto temporal de colheita. Este valor é o denominador para o cálculo da percentagem.
- i. n = Número de participantes com resposta serológica para o referido ensaio no referido ponto temporal de colheita.
- j. IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.
- k. Diferença nas proporções, expressa em percentagem.
- l. IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por categoria de título neutralizante no início do estudo ($<$ mediana, \geq mediana) para a diferença entre proporções. A mediana dos títulos neutralizantes no início do estudo foi calculada nos dados agrupados em 2 grupos comparadores.
- m. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença das percentagens de participantes com resposta serológica $\geq -10\%$.
- n. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença das percentagens de participantes com resposta serológica $\geq -5\%$.

Tabela 5. Média geométrica dos títulos – subconjuntos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 do estudo 5 – antes de e 1 mês após reforço (quarta dose) – participantes com idade igual ou superior a 12 anos – com ou sem evidência de infecção – população de imunogenicidade avaliável

Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Ponto temporal da colheita ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Dos 12 aos 17 anos de idade		Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais	
		n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	Pré-vacinação	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mês	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	Pré-vacinação	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mês	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- a. Tempos especificados no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- b. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- c. Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times$ LLOQ.
- d. Os NT50 para o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4-5).

Comirnaty

O Estudo 2 é um estudo de Fase 1/2/3 multicêntrico, multinacional, aleatorizado, controlado por placebo, com ocultação do observador, para seleção de vacina-candidata, e determinação da dose e eficácia com participantes de idade igual ou superior a 12 anos. A aleatorização foi estratificada por idade: 12 a 15 anos de idade, 16 a 55 anos de idade, ou idade igual ou superior a 56 anos, com um mínimo de 40% dos participantes no estrato ≥ 56 anos. O estudo excluiu participantes imunocomprometidos e que tinham diagnóstico clínico ou microbiológico prévio de COVID-19. Foram incluídos participantes com doença preexistente estável, definida como doença que não necessitou de alteração significativa no tratamento ou hospitalização por agravamento da doença durante as 6 semanas anteriores à inclusão, bem como participantes com infecção estável conhecida com o vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite C (VHC) ou vírus da hepatite B (VHB).

Eficácia em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

Na Fase 2/3 do Estudo 2, com base nos dados acumulados até 14 de novembro de 2020, foram aleatorizados aproximadamente 44 000 participantes num rácio 1:1 para receber 2 doses da vacina aprovada inicialmente de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. As análises de eficácia incluíram participantes que tinham recebido a segunda dose no prazo de 19 a 42 dias após a primeira administração. A maioria (93,1%) dos indivíduos vacinados receberam a segunda dose 19 a 23 dias após a primeira dose. Está previsto o seguimento dos participantes até 24 meses após a Dose 2, para avaliações de segurança e eficácia contra a COVID-19. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 14 dias antes e depois da administração de uma vacina contra a gripe, para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 60 dias antes ou depois de receberem derivados sanguíneos/plasmáticos ou imunoglobulinas até ao final do estudo para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo.

A população para a análise do parâmetro primário de eficácia incluiu 36 621 participantes com idade igual ou superior a 12 anos (18 242 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 18 379 no grupo de placebo), sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda dose. Além disso, 134 participantes tinham entre 16 e 17 anos de idade (66 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 68 no grupo de placebo) e 1616 participantes tinham 75 anos de idade ou mais (804 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 812 no grupo de placebo).

Aquando da análise primária de eficácia, os participantes tinham sido seguidos para COVID-19 sintomática durante um total de 2214 pessoa-anos no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e durante um total de 2222 pessoa-anos no grupo de placebo.

Não houve diferenças clínicas significativas na eficácia global da vacina em participantes com risco de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbilidades que aumentem o risco de COVID-19 grave (p. ex., asma, índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², doença pulmonar crónica, diabetes *mellitus*, hipertensão).

As informações sobre a eficácia da vacina estão apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção no período de 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias)

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *			
Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 18 198 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)^e
Todos os participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 a 64 anos de idade	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 anos de idade ou mais	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 a 74 anos de idade	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 anos de idade ou mais	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 [*Definição de caso: (pelo menos 1 de) febre, início ou agravamento de tosse, início ou agravamento de falta de ar, arrepios, início ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato, dor de garganta, diarreia ou vômitos.]

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 7 dias após receberem a última dose) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- a. N = Número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- e. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância. IC não ajustado para multiplicidade.

A eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 para a prevenção da primeira ocorrência de COVID-19 a partir do período de 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 94,6% (intervalo de confiança de 95% de 89,6% a 97,6%) em participantes com idade igual ou superior a 16 anos, com ou sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2.

Além disso, análises de subgrupos do parâmetro de eficácia primária mostraram estimativas de pontos de eficácia semelhantes entre sexos, grupos étnicos, e participantes com comorbilidades associadas a um risco elevado de COVID-19 grave.

Foram efetuadas análises da eficácia atualizadas com casos adicionais de COVID-19 confirmados acumulados durante o seguimento controlado com placebo, em ocultação, representando um período de até 6 meses após a Dose 2 na população de eficácia.

A informação atualizada de eficácia da vacina está apresentada na Tabela 7.

Tabela 7. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2* antes dos 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias) durante o período de seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 20 998 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC^e)
Todos os participantes ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 a 64 anos de idade	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 anos de idade ou mais	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 a 74 anos de idade	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 anos de idade ou mais	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) de 95%, bilateral, para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- Incluiu casos confirmados em participantes com 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19; 16 no grupo do placebo.

Na análise da eficácia atualizada, a eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da primeira ocorrência de COVID-19, 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 91,1% (IC 95% de 88,8% a 93,0%) durante o período em que as variantes Wuhan/tipo selvagem e Alfa eram as estirpes predominantes em circulação, em participantes na população de eficácia avaliável, com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Para além disso, as análises da eficácia atualizadas por subgrupo revelaram estimativas de eficácia pontuais semelhantes entre géneros, grupos étnicos, geografia e participantes com comorbilidades médicas e obesidade associadas a um elevado risco de COVID-19 grave.

Eficácia contra a COVID-19 grave

As análises da eficácia atualizadas referentes aos parâmetros de avaliação secundários de eficácia dão suporte a um benefício da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da COVID-19 grave.

Desde 13 de março de 2021, a eficácia da vacina contra a COVID-19 grave é apresentada apenas para participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 (Tabela 8), uma vez que as contagens de casos de COVID-19 em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foram as mesmas que nos

participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2, tanto no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 como no do placebo.

Tabela 8. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 grave em participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2* com base na *Food and Drug Administration* (FDA)* após a Dose 1 ou a partir de 7 dias após a Dose 2 no seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 casos n1^a Tempo de vigilância (n2^b)	Placebo casos n1^a Tempo de vigilância (n2^b)	Eficácia da vacina % (95% IC^c)
Após a Dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dias após a Dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Doença grave por COVID-19, conforme definição da FDA, é COVID-19 confirmada e presença de pelo menos 1 dos seguintes:

- Sinais clínicos em repouso indicativos de doença sistémica grave (frequência respiratória ≥ 30 ciclos por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 batimentos por minuto, saturação de oxigénio $\leq 93\%$ com ar ambiente e ao nível do mar, ou com uma razão de pressão parcial de oxigénio no sangue arterial para fração inspirada de oxigénio < 300 mmHg);
- Falência respiratória [definida como a necessidade de oxigénio de elevado fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorporal (ECMO)];
- Evidência de choque (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, pressão arterial diastólica < 60 mmHg ou necessidade de vasopressores);
- Disfunção renal, hepática ou neurológica aguda, significativa;
- Admissão numa unidade de cuidados intensivos;
- Morte.

a. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.

b. n2 = Número de participantes em risco de corresponderem ao parâmetro de avaliação.

c. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

d. Eficácia avaliada com base em toda a população (com intenção de tratar modificada) de eficácia disponível da Dose 1, a qual incluiu todos os participantes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose da intervenção em estudo.

e. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 vai desde a Dose 1 até ao final do período de vigilância.

f. Eficácia avaliada com base na população de eficácia avaliável (7 Dias), a qual incluiu todos os participantes elegíveis aleatorizados que receberam todas as doses da intervenção em estudo, conforme aleatorizados na janela predefinida, não apresentam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.

g. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

Eficácia e imunogenicidade em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise inicial do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (representando uma mediana da duração do seguimento de > 2 meses após a Dose 2) sem evidência de infecção prévia, não houve casos em 1005 participantes que receberam a vacina e 16 casos em 978 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 75,3; 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 18 casos em 1110 participantes que receberam placebo.

Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 78,1; 100,0).

Foram realizadas análises da eficácia atualizadas com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos sem evidência de infecção prévia, não houve casos em 1057 participantes que receberam a vacina e 28 casos em 1030 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 86,8; 100,0) durante o período em que a variante Alfa era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 30 casos em 1109 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 87,5; 100,0).

No Estudo 2, realizou-se, um mês após a segunda dose, uma análise dos títulos neutralizantes do SARS-CoV-2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes sem evidência serológica ou virológica de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até um mês após a segunda dose, comparando a resposta dos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (n = 190) com a resposta dos participantes com idade entre os 16 e 25 anos (n = 170).

O rácio dos títulos expressos em média geométrica (GMT) entre a faixa etária dos 12 aos 15 anos e a faixa etária dos 16 aos 25 anos foi de 1,76, com um IC bilateral 95% de 1,47 a 2,10. Deste modo, o critério de não inferioridade de 1,5 vezes foi satisfeito, uma vez que o limite inferior do IC bilateral de 95% para o rácio da média geométrica (GMR) foi de > 0,67.

Imunogenicidade em crianças com idade entre 5 e 11 (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após 2 doses

O Estudo 3 é um estudo de Fase 1/2/3, composto por uma porção aberta para identificação da dose da vacina (Fase 1) e uma porção multicêntrica, multinacional, aleatorizada, controlada por placebo salino e com ocultação do observador para determinação da eficácia (Fase 2/3) que inclui participantes com idade entre 5 e 11 anos. A maioria (94,4%) dos indivíduos vacinados aleatorizados recebeu a segunda dose 19 a 23 dias após a dose 1.

Os resultados iniciais descritivos da eficácia da vacina em crianças com idade entre 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 são apresentados na Tabela 9. Não foram observados casos de COVID-19, nem no grupo da vacina nem no grupo de placebo, nos participantes com evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Tabela 9. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2: Sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 – Fase 2/3 – População com eficácia avaliável de crianças com idade entre 5 e 11 anos

Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 em crianças com idade entre 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2*			
	Vacina de mRNA contra a COVID-19 10 µg/dose N^a=1305 Casos n¹^b Tempo de vigilância^c (n²^d)	Placebo N^a=663 Casos n¹^b Tempo de vigilância^c (n²^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)
Crianças com idade entre 5 e 11 anos	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90.7 (67,7; 98,3)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente

com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

- * Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.
- a. N = Número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.

Foi realizada uma análise da eficácia orientada por hipóteses pré-especificadas atualizada com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 3 em crianças com idade entre os 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia, houve 10 casos em 2703 participantes que receberam a vacina e 42 casos em 1348 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 88,2% (intervalo de confiança de 95% de 76,2; 94,7) durante o período em que a variante delta era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 12 casos nos 3018 participantes que receberam a vacina e 42 casos em 1511 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 85,7% (intervalo de confiança de 95% de 72,4; 93,2).

No Estudo 3, uma avaliação de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra o SARS-CoV-2 um mês após a Dose 2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes demonstrou efetividade através de *immunobridging* das respostas imunitárias comparando crianças com idades entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) na Fase 2/3 do Estudo 3 com os participantes com idade entre 16 e 25 anos na Fase 2/3 do Estudo 2 sem evidência serológica ou virológica de infecção prévia por SARS-CoV-2 até um mês após a Dose 2, cumprindo os critérios de *immunobridging* pré-definidos, tanto para o rácio da média geométrica (GMR) como para a diferença nas taxas de resposta serológica, definindo-se resposta serológica como a obtenção de um aumento, pelo menos, 4 vezes superior nos NT50 contra o SARS-CoV-2 desde o início do estudo (antes da Dose 1).

O GMR dos NT50 contra o SARS-CoV-2 um mês após a Dose 2 em crianças com idade entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) em comparação com a dos jovens adultos com idade entre 16 e 25 anos foi de 1,04 (IC bilateral de 95%: 0,93; 1,18). Entre os participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 até um mês após a Dose 2, 99,2% das crianças com idade entre 5 e 11 anos e 99,2% dos participantes com idade entre 16 e 25 anos apresentavam uma resposta serológica um mês após a Dose 2. A diferença nas proporções de participantes que apresentaram uma resposta serológica entre os 2 grupos etários (crianças - adulto jovem) foi de 0,0% (IC bilateral de 95%: -2,0%; 2,2%). Esta informação é apresentada na Tabela 10.

Tabela 10. Resumo do rácio da média geométrica de 50% dos títulos neutralizantes e diferença em percentagens de participantes com resposta serológica – comparação entre crianças com idade entre 5 e 11 anos (Estudo 3) e participantes com idade entre 16 a 25 anos (Estudo 2) – participantes sem evidência de infeção até 1 mês após a Dose 2 – subconjunto de *immunobridging* – Fase 2/3 – população de imunogenicidade avaliável

		Vacina de mRNA contra a COVID-19		5 a 11 anos/ 16 a 25 anos	
		10 µg/dose 5 a 11 anos N ^a =264	30 µg/dose 16 a 25 anos N ^a =253		
	Ponto temporal ^b	GMT ^c (95% IC)	GMT ^c (95% IC ^c)	GMR ^d (95% IC ^d)	Satisfaz objetivo de <i>immunobridging</i> ^e (S/N)
Média geométrica de 50% dos títulos neutralizante s ^f (GMT ^c)	1 mês após a Dose 2	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	S
	Ponto temporal ^b	n ^g (%) (95% IC ^h)	n ^g (%) (95% IC ^h)	Diferença ^o ⁱ (95% IC ^j)	Satisfaz objetivo de <i>immunobridging</i> ^k (S/N)
Taxa de resposta serológica (%) para 50% dos títulos neutralizante s ^f	1 mês após a Dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	S

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave -; S/N = sim/não

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (colheita de sangue até 1 mês após a Dose 2) de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 (ou seja, anticorpos com N ligante [soro] negativos na visita da Dose 1 e 1 mês após a Dose 2, vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT [exsudado nasal] nas Visitas da Dose 1 e 2 e com NAAT [exsudado nasal] negativo em qualquer visita não programada no período até 1 mês após a colheita de sangue da Dose 2) e que não tinha história clínica de COVID-19.

Nota: A resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo (antes da Dose 1). Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado $\geq 4 \times$ LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados antes da vacinação e um mês após a Dose 2. Estes valores são também os denominadores utilizados nos cálculos percentuais das taxas de resposta serológica.
- Calendário especificado no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- GMT e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados do ensaio inferiores ao LLOQ foram definidos para $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando a diferença média dos logaritmos dos títulos (idade entre 5 e 11 anos menos idade entre 16 e 25 anos) e o IC correspondente (com base na distribuição *t* de Student).
- É declarado *immunobridging* baseada no GMT se o limite inferior do IC bilateral de 95% para o GMR for superior a 0,67 e a estimativa de ponto do GMR for $\geq 0,8$.
- Os NT50 contra o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus repórter fluorescente derivado da estirpe

USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra de NT50 é definida como a diluição recíproca do soro em que 50% do vírus é neutralizado.

- g. n = Número de participantes com resposta serológica baseada nos NT50 um mês após a Dose 2.
- h. IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.
- i. Diferença nas proporções, expressa em percentagem (idade entre 5 e 11 anos menos idade entre 16 e 25 anos).
- j. IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen para a diferença de proporções, expressa em percentagem.
- k. É declarado *immunobridging* baseada na taxa de resposta serológica se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença de resposta serológica for superior a -10,0%.

Imunogenicidade em crianças com idade entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após uma dose de reforço

Foi administrada uma dose de reforço de Comirnaty a 401 participantes selecionados aleatoriamente no Estudo 3. A efetividade de uma dose de reforço na faixa etária dos 5 aos 11 anos foi deduzida a partir da imunogenicidade. A respetiva imunogenicidade foi avaliada através dos NT50 contra a estirpe de referência do SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). As análises dos NT50 1 mês a dose de reforço comparativamente a antes da dose de reforço demonstrou um aumento substancial dos GMT em indivíduos dos 5 aos 11 anos de idade sem evidências serológicas ou virológicas de infeção anterior pelo SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 2 e a dose de reforço. Esta análise está resumida na Tabela 11.

Tabela 11. Resumo da média geométrica dos títulos – NT50 – participantes sem evidências de infeção – Fase 2/3 – conjunto de imunogenicidade – idade entre 5 e 11 anos – população de imunogenicidade avaliável

	Ponto temporal da colheita ^a		
	1 mês após a dose de reforço (n ^b =67)	1 mês após a Dose 2 (n ^b =96)	1 mês após a dose de reforço/ 1 mês após a Dose 2
Ensaio	GMT ^c (IC 95% ^c)	GMT ^c (IC 95% ^c)	GMR ^d (IC 95% ^d)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253;9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- a. Calendário especificado no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- b. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado no referido ponto tempo de dose/colheita.
- c. GMT e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados do ensaio inferiores ao LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando a diferença média dos logaritmos dos títulos (1 mês após a dose de reforço menos 1 mês após a Dose 2) e o IC correspondente (com base na distribuição *t* de Student).

Eficácia e imunogenicidade de um esquema primário com 3 doses em lactentes e crianças com idade entre os 6 meses e 4 anos

A análise da eficácia do Estudo 3 foi efetuada na população combinada de participantes com idade entre os 6 meses e 4 anos, com base em casos confirmados entre 873 participantes no grupo da vacina de mRNA contra a COVID-19 e 381 participantes no grupo do placebo (rácio de aleatorização de 2:1) que receberam as 3 doses da intervenção do estudo durante o período de seguimento em ocultação, quando a variante Ómicron do SARS-CoV-2 (BA.2) era a variante predominante em circulação (data do *cutoff* dos dados de 17 de junho de 2022).

Os resultados da eficácia da vacina após a Dose 3 em participantes com idade entre os 6 meses e 4 anos estão apresentados na Tabela 12.

Tabela 12. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 3 – Período de seguimento em ocultação – Participantes sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 3 – Fase 2/3 – 6 meses a 4 anos de idade – População com eficácia avaliável (3 doses)

Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 3 em participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2*			
Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 3 µg/dose N^a=873 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a=381 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (IC de 95%^e)
6 meses até 4 anos ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 até 4 anos	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 meses até 23 meses	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Abreviaturas: NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave; EV = eficácia da vacina.

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (antes de 7 dias após receber a Dose 3) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 (ou seja, anticorpos com N ligante [soro] negativos nas visitas da Dose 1, 1 mês após a Dose 2 (se disponível), Dose 3 (se disponível), vírus SARS-CoV-2 não detectado por NAAT [exsudado nasal] nas visitas do estudo da Dose 1, Dose 2 e Dose 3 e com NAAT [exsudado nasal] negativo em qualquer visita não programada antes de 7 dias após receber a Dose 3) e que não tinham história clínica de COVID-19.

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoas-ano para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo em risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 3 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) de 95% bilateral para a EV é derivado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

A eficácia da vacina em participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foi semelhante à observada em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2.

Os critérios de COVID-19 grave (tal como descrito no protocolo, com base na definição da FDA e modificados para as crianças) foram cumpridos para 12 casos (8 no grupo da vacina de mRNA contra a COVID-19 e 4 no grupo do placebo) entre participantes com idade entre os 6 meses e 4 anos. Entre os participantes com idade entre os 6 e 23 meses, os critérios de COVID-19 grave foram cumpridos para 3 casos (2 no grupo da vacina de mRNA contra a COVID-19 e 1 no grupo do placebo).

As análises de imunogenicidade foram efetuadas no subconjunto de *immunobridging* de 82 participantes do Estudo 3 com idade entre os 6 e 23 meses e de 143 participantes do Estudo 3 com idade entre os 2 e 4 anos sem evidência de infecção até 1 mês após a Dose 3, com base numa data de *cutoff* dos dados de 29 de abril de 2022.

Foi efetuada a comparação de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra o SARS-CoV-2 entre um subconjunto de imunogenicidade de participantes da Fase 2/3 com idade entre os 6 e 23 meses e entre os 2 e 4 anos do Estudo 3, um mês após o esquema primário com 3 doses e um

subconjunto selecionado aleatoriamente entre os participantes do Estudo 2 de Fase 2/3 com idade entre os 16 e 25 anos, um mês após o esquema primário com 2 doses, utilizando um ensaio de microneutralização contra a estirpe de referência (USA_WA1/2020).

As análises de *immunobridging* primárias compararam a média geométrica dos títulos (utilizando um rácio da média geométrica [GMR]) e as taxas de resposta serológica (definida como alcançar, pelo menos, um aumento para o quádruplo nos NT50 contra o SARS-CoV-2 desde antes da Dose 1) na população de imunogenicidade avaliável de participantes sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 3 em participantes com idade entre os 6 e 23 meses e entre os 2 e 4 anos e até 1 mês após a Dose 2 em participantes com idade entre os 16 e 25 anos. Os critérios de *immunobridging* pré-especificados foram cumpridos para a diferença nos GMR e na resposta serológica para ambos os grupos etários (Tabela 13).

Tabela 13. GMTs contra o SARS-CoV-2 (NT50) e diferença nas percentagens de participantes com resposta serológica 1 mês após o esquema de vacinação – subconjunto de *immunobridging* – participantes com idade entre os 6 meses e 4 anos (Estudo 3) 1 mês após a Dose 3 e participantes com idade entre 16 a 25 anos (Estudo 2) 1 mês após a Dose 2 – sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 – população de imunogenicidade avaliável

GMTs contra o SARS-CoV-2 (NT50) 1 mês após o esquema de vacinação							
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título) ^e							
Idade	N ^a	GMT ^b (IC de 95% ^b) (1 mês após a Dose 3)	Idade	N ^a	GMT ^b (IC de 95% ^b) (1 mês após a Dose 2)	Idade	GMR ^{c,d} (IC de 95%)
2 a 4 anos	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	16 a 25 anos	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	2 a 4 anos/16 a 25 anos	1,30 (1,13; 1,50)
6 a 23 meses	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	16 a 25 anos	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	6 a 23 meses/1 6 a 25 anos	1,19 (1,00; 1,42)
Diferença nas percentagens de participantes com resposta serológica 1 mês após o esquema de vacinação							
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título) ^e							
Idade	N ^a	n ^f (%) (IC de 95% ^g) (1 mês após a Dose 3)	Idade	N ^a	n ^f (%) (IC de 95% ^g) (1 mês após a Dose 2)	Idade	Diferenças na % das taxas de resposta serológica ^h (IC de 95% ^{i,j})
2 a 4 anos	141	141(100,0) (97,4; 100,0)	16 a 25 anos	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 a 4 anos/16 a 25 anos	1,2 (1,5, 4,2)
6 a 23 meses	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 a 25 anos	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 a 23 meses/1 6 a 25 anos	1,2 (3,4; 4,2)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (colheita de sangue até 1 mês após a Dose 2 [Estudo 2] ou até 1 mês após a Dose 3 [Estudo 3]) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 (ou seja, anticorpos com N ligante [soro] negativos na Dose 1, Dose 3 [Estudo 3] e 1 mês após a Dose 2 [Estudo 2] ou 1 mês após a Dose 3 [Estudo 3], vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT [exsudado nasal] nas visitas do estudo da Dose 1, Dose 2 e Dose 3 (Estudo 3) e com NAAT [exsudado nasal] negativo em qualquer visita não programada na colheita de sangue até 1 mês após a Dose 2 [Estudo 2] ou 1 mês após a Dose 3 [Estudo 3]) e que não tinham história clínica de COVID-19.

Nota: A resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo (antes da Dose 1). Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado $\geq 4 \times \text{LLOQ}$ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- a. N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado no referido ponto temporal de dose/colheita para os GMTs e número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado no início do estudo e no referido ponto temporal de dose/colheita para as taxas de resposta serológica.
- b. GMT e IC de 95% bilateral foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados do ensaio inferiores ao LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. GMR e IC de 95% bilaterais foram calculados exponenciando a diferença média dos logaritmos dos títulos (grupo etário mais jovem menos 16 a 25 anos de idade) e o IC correspondente (com base na distribuição *t* de Student).
- d. Para cada grupo etário mais jovem (2 a 4 anos, 6 a 23 meses), é declarado *immunobridging* com base no GMR se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o rácio de GMR for superior a 0,67 e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,8$.
- e. Os NT50 contra o SARS-CoV-2 foram determinados utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus repórter fluorescente derivado da estirpe USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. O NT50 da amostra é definido como a diluição recíproca do soro em que 50% do vírus é neutralizado.
- f. n = Número de participantes com resposta serológica para o ensaio especificado no referido ponto temporal de dose/colheita.
- g. IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.
- h. Diferença nas proporções, expressa em percentagem (grupo etário mais jovem menos 16 a 25 anos de idade).
- i. IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen para a diferença de proporções, expressa em percentagem.
- j. Para cada grupo etário mais jovem (2 a 4 anos, 6 a 23 meses), é declarado *immunobridging* com base na taxa de resposta serológica se o limite inferior do IC de 95% bilateral para a diferença de proporções for superior a -10,0%, desde que os critérios de *immunobridging* com base nos GMR sejam cumpridos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Comirnaty em todos os subgrupos da população pediátrica para a prevenção da COVID-19 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento.

Toxicidade geral

Os ratos que receberam Comirnaty por via intramuscular (3 doses humanas totais uma vez por semana, gerando níveis relativamente superiores nos ratos devido às diferenças de peso corporal) demonstraram algum edema e eritema no local de injeção e aumento dos leucócitos (incluindo basófilos e eosinófilos) o que é consistente com uma resposta inflamatória, bem como vacuolização dos hepatócitos na tríade portal sem evidência de lesão hepática. Todos os efeitos foram reversíveis.

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade nem de carcinogenicidade. Não se espera que os componentes da vacina (lípidos e mRNA) tenham potencial genotóxico.

Toxicidade reprodutiva

A toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento foram investigadas em ratos num estudo combinado de fertilidade e de toxicidade para o desenvolvimento em que os ratos-fêmea receberam Comirnaty por via intramuscular antes do acasalamento e durante a gestação (tendo recebido 4 doses humanas completas, que geram níveis relativamente superiores nos ratos devido a diferenças de peso corporal, entre o dia 21 antes do acasalamento e o dia 20 de gestação). As respostas de anticorpos neutralizantes do vírus SARS-CoV-2 estiveram presentes em fêmeas desde antes do acasalamento até ao final do estudo, no dia 21 pós-natal, bem como nos fetos e na ninhada. Não houve efeitos relacionados com a vacinação na fertilidade feminina, na gravidez, ou no desenvolvimento embrionário-fetal ou no desenvolvimento da ninhada. Não existem dados sobre Comirnaty relativamente à transferência transplacentária da vacina ou excreção no leite.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

((4-hidroxiutil)azanodiol)bis(hexano-6,1-diol)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)

1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)

Colesterol

Sacarose

Trometamol

Cloridrato de trometamol

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto aqueles indicados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

Frasco para injetáveis congelado

2 anos se conservado a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após a receção

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 4 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frasco para injetáveis descongelado

10 semanas de conservação e transporte a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 2 anos.

- Ao mover a vacina para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, o prazo de validade atualizado tem de ser escrito na embalagem exterior e a vacina deve ser utilizada ou eliminada até ao prazo de validade atualizado. O prazo de validade original deve ser riscado.
- Se a vacina for recebida a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, deve ser conservada a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Verifique se o prazo de validade na embalagem exterior foi atualizado para refletir o prazo de validade em refrigeração e se o prazo de validade original foi riscado.

Antes da utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados por um período de até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.

Gestão dos desvios de temperatura durante a conservação em refrigeração

Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis por abrir permanece estável durante um período máximo de:

- 10 semanas quando conservado a temperaturas entre -2 °C e 2 °C e durante o período de conservação de 10 semanas a temperaturas entre 2 °C e 8 °C.
- Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis pode ser conservado durante um total de 24 horas a temperaturas entre 8 °C e 30 °C, incluindo as primeiras 12 horas após a primeira punção

Esta informação destina-se a orientar os profissionais de saúde apenas em caso de desvios temporários de temperatura.

Medicamento diluído

A estabilidade química e física foi demonstrada durante 12 horas a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C após diluição com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), incluindo até 6 horas para o tempo de transporte. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar num congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Durante a conservação, minimizar a exposição à luz ambiente e evitar a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta.

Condições de conservação do medicamento após descongelamento e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,4 ml de concentrado para dispersão num frasco para injetáveis multidose transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha (borracha de bromobutilo sintética) e tampa castanho-avermelhado de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio. Cada frasco para injetáveis contém 10 doses, ver secção 6.6.

Embalagens: 10 frascos para injetáveis

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty Omicron/Original BA.4-5 deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico castanho-avermelhado** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty Omicron/Original BA.4-5 (1,5/1,5 microgramas)/dose dispersão injetável** (lactentes e crianças com idade entre 6 meses e 4 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das

Características do Medicamento para essa formulação.

- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes de utilizar.
- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um período máximo de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Diluição

- Aguarde que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente e inverta suavemente o frasco para injetáveis 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas e opacas de cor branca a esbranquiçada.
- A vacina descongelada tem de ser diluída no frasco para injetáveis de origem com **2,2 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)**, utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 e técnica assética.
- Iguale a pressão do frasco para injetáveis antes de retirar a agulha da rolha de borracha do frasco para injetáveis, retirando 2,2 ml de ar para dentro da seringa de diluição vazia.
- Inverta suavemente 10 vezes a dispersão diluída. Não agite.
- A vacina diluída tem de apresentar-se como uma dispersão de cor branca a esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Os frascos para injetáveis diluídos devem ser marcados com a **data e hora de eliminação** apropriadas.
- **Após a diluição**, conservar entre 2 °C a 30 °C e utilizar num período de **12 horas**.
- Não congelar nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

Preparação das doses de 0,2 ml

- Após a diluição, o frasco para injetáveis contém 2,6 ml, a partir dos quais é possível extrair 10 doses de 0,2 ml.
- Utilizando uma técnica assética, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
- Retire 0,2 ml de Comirnaty Omicron/Original BA.4-5 para lactentes e crianças com idade entre 6 meses e 4 anos.
Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.
- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a primeira perfuração.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1528/017

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de dezembro de 2020

Data da última renovação: 10 de outubro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramas/dose dispersão injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Frasco para injetáveis de dose única ou multidose com uma tampa cinzenta. Não diluir antes da utilização.

Um frasco para injetáveis de dose única contém 1 dose de 0,3 ml, ver secções 4.2 e 6.6.

Um frasco para injetáveis multidose (2,25 ml) contém 6 doses de 0,3 ml, ver secções 4.2 e 6.6.

Uma dose (0,3 ml) contém 30 microgramas de raxtozinamerano, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado, incorporados em nanopartículas lipídicas).

Raxtozinamerano é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão injetável.

A vacina é uma dispersão congelada de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramas/dose dispersão injetável é indicado para a imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramas/dose é administrado por via intramuscular como uma dose única de 0,3 ml para indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos, independentemente do estado de vacinação anterior contra a COVID-19 (ver secções 4.4 e 5.1).

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Gravemente imunocomprometidos com idade igual ou superior a 12 anos

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos, de acordo com as recomendações nacionais (ver secção 4.4).

População pediátrica

Existem formulações pediátricas disponíveis para lactentes com idade igual ou superior a 6 meses e crianças com menos de 12 anos de idade. Para mais informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de outras formulações.

A segurança e eficácia da vacina em lactentes com menos de 6 meses de idade não foram ainda estabelecidas.

Idosos

Não são necessários ajustes da dose em idosos com ≥ 65 anos de idade.

Modo de administração

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramas/dose dispersão injetável deve ser administrado por via intramuscular (ver secção 6.6). Não diluir antes da utilização.

O local preferencial é o músculo deltoide no braço.

Não injete a vacina por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

A vacina não deve ser misturada na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.

Para precauções antes da administração da vacina, ver a secção 4.4.

Para instruções de descongelamento, manuseamento e eliminação da vacina, ver a secção 6.6.

Frascos para injetáveis de dose única

Os frascos para injetáveis de dose única de Comirnaty Omicron XBB.1.5 contêm 1 dose de 0,3 ml de vacina.

- Retire uma única dose de 0,3 ml de Comirnaty Omicron XBB.1.5.
- Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Não junte o excesso de vacina de vários frascos para injetáveis.

Frascos para injetáveis multidose

Os frascos para injetáveis multidose de Comirnaty Omicron XBB.1.5 contêm 6 doses de 0,3 ml de vacina. Para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis, devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis. Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Não junte o excesso de vacina de vários frascos para injetáveis.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados acontecimentos de anafilaxia. Deve estar imediatamente disponível tratamento médico e supervisão na eventualidade de uma reação anafilática após a administração da vacina.

Recomenda-se uma observação atenta durante, pelo menos, 15 minutos após a vacinação. Não deve administrar-se uma dose subsequente da vacina a indivíduos que apresentaram anafilaxia aquando da dose anterior de Comirnaty.

Miocardite e pericardite

Existe um risco acrescido de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty. Estas doenças podem desenvolver-se em apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino (ver secção 4.8). Os dados disponíveis indicam que a maior parte dos casos recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais.

Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de miocardite e pericardite. Os indivíduos vacinados (incluindo pais ou cuidadores) devem ser instruídos a procurar assistência médica imediata caso desenvolvam sintomas indicativos de miocardite ou pericardite, tais como dor no peito (aguda e persistente), falta de ar ou palpitações após a vacinação.

Os profissionais de saúde devem consultar orientações disponíveis e/ou especialistas nesta área para diagnosticar e tratar esta doença.

Reações relacionadas com ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reação vasovagal (síncope), hiperventilação, ou reações relacionadas com stress (p. ex., tonturas, palpitações, aumento da frequência cardíaca, alterações na tensão arterial, parestesia, hipostesia e sudção), associadas ao processo de vacinação em si. As reações relacionadas com stress são temporárias e resolvem-se por si. Os indivíduos devem ser aconselhados a comunicarem quaisquer sintomas à pessoa que administra a vacina para sua avaliação. É importante que sejam tomadas precauções para evitar lesões causadas por desmaio.

Comorbilidades

A vacinação deve ser adiada em indivíduos que apresentem doença febril aguda grave ou infeção aguda. A presença de uma infeção ligeira e/ou febre baixa não deve causar o adiamento da vacinação.

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

Tal como em outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos que estejam a receber tratamento anticoagulante ou que apresentem trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação (tal como hemofilia) dado que pode ocorrer hemorragia ou hematoma após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia e a segurança da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles a receber tratamento imunossupressor. A eficácia de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode ser inferior em indivíduos imunocomprometidos.

Duração da proteção

Desconhece-se a duração da proteção proporcionada pela vacina, estando esta ainda a ser determinada por ensaios clínicos em curso.

Limitações da efetividade da vacina

Tal como em qualquer vacina, é possível que a vacinação com Comirnaty Omicron XBB.1.5 não proteja todos os indivíduos que recebam a vacina. É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos até 7 dias após a sua vacinação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A administração concomitante de Comirnaty Omicron XBB.1.5 com outras vacinas não foi estudada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante a gravidez.

Contudo, uma grande quantidade de dados observacionais provenientes de mulheres grávidas vacinadas com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou um aumento de resultados adversos na gravidez. Embora os dados sobre os resultados de gravidez após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam atualmente limitados, não se observou qualquer aumento do risco de aborto espontâneo. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Com base em dados disponíveis com outras variantes da vacina, Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante a amamentação.

Contudo, não se prevêem efeitos sobre o recém-nascido/bebé amamentado, uma vez que a exposição sistémica da mulher que amamenta à vacina é negligenciável. Os dados observacionais provenientes de mulheres que amamentaram após a vacinação com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente não demonstraram risco de efeitos adversos nos recém-nascidos/bebés amamentados. Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos com animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

Os efeitos de Comirnaty Omicron XBB.1.5 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Comirnaty Omicron XBB.1.5 foi deduzida a partir de dados da segurança de vacinas Comirnaty anteriores.

Comirnaty 30 µg

Participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

No Estudo 2, um total de 22 026 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam, pelo menos, 1 dose da vacina Comirnaty aprovada inicialmente e um total de 22 021 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam placebo (incluindo 138 e 145 adolescentes com 16 e 17 anos de idade nos grupos da vacina e de placebo, respetivamente). Um total de 20 519 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam 2 doses de Comirnaty.

No momento da análise do Estudo 2, com data de fecho de dados de 13 de março de 2021 para o período de seguimento controlado com placebo, em ocultação, até às datas de desocultação dos participantes, um total de 25 651 (58,2%) participantes (13 031 participantes que receberam Comirnaty e 12 620 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 16 anos, foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose. Esta análise incluiu um total de 15 111 participantes (7704 participantes que receberam Comirnaty e 7407 participantes que receberam placebo) com idade entre os 16 e os 55 anos, e um total de 10 540 participantes (5327 participantes que receberam Comirnaty e 5213 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 56 anos.

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam 2 doses, foram dor no local de injeção (>80%), fadiga (>60%), cefaleias (>50%), mialgia (>40%), arrepios (>30%), artralgia (>20%), pirexia e tumefação no local de injeção (>10%). Geralmente, foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação. Uma frequência ligeiramente inferior de reatogenicidade foi associada à idade mais avançada.

O perfil de segurança em 545 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam Comirnaty e que eram seropositivos para o vírus SARS-CoV-2 no início do estudo foi semelhante ao observado na população em geral.

Adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise do seguimento da segurança de longa duração do Estudo 2, 2260 adolescentes (1131 que receberam Comirnaty e 1129 que receberam placebo) tinham entre 12 e 15 anos de idade. Destes, 1559 adolescentes (786 que receberam Comirnaty e 773 que receberam placebo) foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose de Comirnaty.

O perfil global de segurança de Comirnaty em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes nos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que receberam 2 doses, foram: dor no local da injeção (> 90%), fadiga e cefaleia (> 70%), mialgia e arrepios (> 40%), artralgia e pirexia (> 20%).

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após a dose de reforço

Um subconjunto de participantes do Estudo 2 de Fase 2/3, com 306 adultos, com idade entre os 18 e 55 anos, que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty, aproximadamente, 6 meses (intervalo de 4,8 a 8,0 meses) depois de receberem a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 8,3 meses (intervalo de 1,1 a 8,5 meses) e 301 participantes foram seguidos durante ≥ 6 meses após a dose de reforço até à data de *cutoff* dos dados (22 de novembro de 2021).

O perfil global de segurança da dose de reforço foi semelhante ao que foi observado após 2 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade entre os 18 e 55 anos foram dor no local de injeção (> 80%), fadiga (> 60%), cefaleia (> 40%), mialgia (> 30%), arrepios e artralgia (> 20%).

No Estudo 4, um estudo controlado por placebo sobre a dose de reforço, participantes com idade igual ou superior a 16 anos do Estudo 2 receberam uma dose de reforço de Comirnaty (5081 participantes), ou placebo (5044 participantes), pelo menos, 6 meses após a segunda dose de Comirnaty. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 2,8 meses (intervalo de 0,3 a 7,5 meses) após a dose de reforço no período de seguimento em ocultação controlado por placebo até à data de fecho de dados (8 de fevereiro de 2022). Destes, 1281 participantes (895 com Comirnaty e 386 com placebo) foram seguidos durante ≥ 4 meses após a dose de reforço de Comirnaty. Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Um subconjunto de participantes do estudo 2 de Fase 2/3 composto por 825 adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty cerca de 11,2 meses (intervalo de 6,3 a 20,1 meses) após terem recebido a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 9,5 meses (intervalo de 1,5 a 10,7 meses) com base em dados até à data de *cutoff* (3 de novembro de 2022). Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após doses de reforço subsequentes

A segurança de uma dose de reforço de Comirnaty em participantes com idade igual ou superior a 12 anos foi extrapolada a partir de dados da segurança de estudos de uma dose de reforço de Comirnaty em participantes com idade igual ou superior a 18 anos.

Um subconjunto de 325 adultos com idade dos 18 aos ≤ 55 anos que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty 90 a 180 dias após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty tinham uma mediana do tempo de seguimento de 1,4 meses à data de *cutoff* dos dados de 11 de março de 2022. As reações adversas mais frequentes nestes participantes foram dor no local de injeção (> 70%), fadiga (> 60%), cefaleias (> 40%), mialgia e arrepios (> 20%) e artralgia (> 10%).

Num subconjunto do estudo 4 (Fase 3), 305 adultos com > 55 anos de idade que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty 5 a 12 meses após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty tinham uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,7 meses à data de *cutoff* dos dados de 16 de maio de 2022. O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty foi semelhante ao observado após o reforço (terceira dose) de Comirnaty. As reações adversas mais frequentes em participantes com > 55 anos de idade foram dor no local de injeção (> 60%), fadiga (> 40%), cefaleias (> 20%), mialgia e arrepios (> 10%).

Dose de reforço após o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada

Não foram identificadas quaisquer questões novas de segurança em 5 estudos independentes sobre a utilização de uma dose de reforço de Comirnaty em indivíduos que tinham completado o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada (dose de reforço heteróloga) (ver secção 5.1).

Comirnaty adaptada para a Ómicron

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após uma dose de reforço de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quarta dose)

Num subconjunto do estudo 5 (Fase 2/3), 107 participantes dos 12 aos 17 anos de idade, 313 participantes dos 18 aos 55 anos de idade e 306 participantes com idade igual ou superior a 56 anos que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) 5,4 a 16,9 meses após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tiveram uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,5 meses.

O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 foi semelhante ao observado após 3 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 12 anos foram dor no local de injeção (> 60%), fadiga (> 50%), cefaleias (> 40%), mialgia (> 20%), arrepios (> 10%) e artralgia (> 10%).

Lista tabelada de reações adversas em estudos clínicos de Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e experiência pós-comercialização de Comirnaty em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão indicadas em baixo de acordo com as seguintes categorias de frequência: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10\ 000$), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e experiência pós-comercialização em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Linfadenopatia ^a
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Reações de hipersensibilidade (p. ex., erupção cutânea, prurido, urticária ^b , angioedema ^b)
	Desconhecido	Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Tonturas ^d ; letargia
	Raros	Paralisia facial periférica aguda ^c
	Desconhecido	Parestesia ^d ; hipostesia ^d
Cardiopatias	Muito raros	Miocardite ^d ; pericardite ^d
Afeções gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia ^d
	Frequentes	Náuseas; vômitos ^d
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Hiperidrose; suores noturnos
	Desconhecido	Eritema multiforme ^d
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia; mialgia
	Pouco frequentes	Dor nas extremidades ^e
Doenças do sistema reprodutor e da mama	Desconhecido	Fluxo menstrual abundante ^h
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor no local de injeção; fadiga; arrepios; pirexia ^f ; tumefação no local de injeção

	Frequentes	Rubor no local de injeção
	Pouco frequentes	Astenia; mal-estar geral; prurido no local de injeção
	Desconhecido	Edema extenso do membro vacinado ^d ; edema facial ^g

- Em participantes com idade igual ou superior a 5 anos, foi observada uma frequência superior de linfadenopatia após uma dose de reforço ($\leq 2,8\%$) do que após doses primárias ($\leq 0,9\%$) da vacina.
- A categoria de frequência para urticária e angioedema foi rara.
- Durante o período de seguimento de segurança do ensaio clínico e até 14 de novembro de 2020, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda no grupo de placebo.
- Reação adversa determinada após a autorização.
- Refere-se ao braço vacinado.
- Observou-se uma maior frequência de piroxia após a segunda dose em comparação com a primeira dose.
- Na fase de pós-comercialização foi notificado edema facial em pessoas vacinadas com história de preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis.
- A maioria dos casos parece de natureza não grave e temporária.

Descrição de reações adversas selecionadas

Miocardite e pericardite

O risco acrescido de miocardite após a vacinação com Comirnaty é mais elevado em jovens do sexo masculino (ver secção 4.4).

Dois grandes estudos farmacoepidemiológicos europeus avaliaram o risco acrescido em jovens do sexo masculino após a segunda dose de Comirnaty. Um estudo demonstrou que, num período de 7 dias após a segunda dose, ocorreram cerca de mais 0,265 (IC de 95%: 0,255 - 0,275) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 12 e os 29 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas. Noutro estudo, num período de 28 dias após a segunda dose, registaram-se mais 0,56 (IC de 95%: 0,37 - 0,74) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 16 e os 24 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas.

Dados limitados indicam que o risco de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty em crianças com idade entre os 5 e 11 anos parece ser inferior do que entre os 12 e os 17 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e que incluam o número de lote se disponível.

4.9 Sobredosagem

Estão disponíveis dados sobre a sobredosagem de 52 participantes incluídos no ensaio clínico que, devido a um erro na diluição, receberam 58 microgramas de Comirnaty. Os indivíduos vacinados não apresentaram qualquer aumento na reatogenicidade ou reações adversas.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização dos sinais vitais e o possível tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas virais, código ATC: J07BN01

Mecanismo de ação

O RNA mensageiro com nucleósido modificado em Comirnaty está formulado em nanopartículas lipídicas, permitindo que o RNA não replicante entre nas células hospedeiras, com consequente expressão transitória direta do antígeno S do vírus SARS-CoV-2. O mRNA codifica a proteína S (*Spike*) integral ligada à membrana, com duas mutações pontuais na hélice central. A mutação destes dois aminoácidos para a prolina bloqueia a proteína S (*Spike*) numa conformação pré-fusão antigenicamente preferida. A vacina induz respostas de imunidade mediada por células e anticorpos neutralizantes contra o antígeno S (*Spike*), o que pode contribuir para a proteção contra a COVID-19.

Eficácia

Comirnaty adaptada para a Ómicron

Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após o reforço (quarta dose)

Numa análise de um subconjunto do estudo 5, 105 participantes dos 12 aos 17 anos de idade, 297 participantes dos 18 aos 55 anos de idade e 286 participantes com idade igual ou superior a 56 anos que tinham recebido anteriormente um esquema primário com 2 doses e uma dose de reforço com Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Nos participantes dos 12 aos 17 anos de idade, dos 18 aos 55 anos de idade e com idade igual ou superior a 56 anos, 75,2%, 71,7% e 61,5% eram positivos para o SARS-CoV-2 no início do estudo, respetivamente.

As análises de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra a Ómicron BA.4-5 e contra a estirpe de referência entre os participantes com idade igual ou superior a 56 anos que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no estudo 5 comparativamente a um subconjunto de participantes do estudo 4 que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty demonstraram a superioridade de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 em relação a Comirnaty, com base no rácio da média geométrica (GMR) e não inferioridade com base na diferença nas taxas de resposta serológica, no que diz respeito à resposta anti-Ómicron BA.4-5 e não inferioridade da resposta imune anti-estirpe de referência com base no GMR (Tabela 2).

As análises de NT50 contra a Ómicron BA.4-5 entre participantes dos 18 aos 55 anos de idade comparativamente a participantes com idade igual ou superior a 56 anos que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no estudo 5 demonstraram a não inferioridade da resposta anti-Ómicron BA.4-5 entre os participantes dos 18 aos 55 anos de idade comparativamente aos participantes com idade igual ou superior a 56 anos, tanto para o GMR como para a diferença nas taxas de resposta serológica (Tabela 2).

O estudo também avaliou o nível de NT50 da resposta anti-Ómicron BA.4-5 SARS-CoV-2 e anti-estirpes de referência pré-vacinação e 1 mês após a vacinação em participantes que receberam um reforço (quarta dose) (Tabela 3).

Tabela 2. GMTs contra o SARS-CoV-2 (NT50) e diferença nas percentagens de participantes com resposta serológica 1 mês após o esquema de vacinação – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 do estudo 5 e Comirnaty do subconjunto do estudo 4 – participantes com ou sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 – população de imunogenicidade avaliável

GMTs contra o SARS-CoV-2 (NT50) 1 mês após o esquema de vacinação								
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Estudo 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Subconjunto do estudo 4 Comirnaty		Comparação entre grupos etários	Comparação entre grupos de vacina
	Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais		56 anos de idade ou mais		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Dos 18 aos 55 anos/≥ 56 anos de idade	≥ 56 anos de idade Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^a	GMT ^b (IC 95% ^b)	n ^a	GMT ^b (IC 95% ^b)	GMR ^c (IC 95% ^c)	GMR ^c (IC 95% ^c)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Estirpe de referência – NT50 (título) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Diferença na percentagem de participantes com resposta serológica 1 mês após o esquema de vacinação								
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Subconjunto do estudo 4 Comirnaty		Comparação entre grupos etários	Comparação entre grupos de vacina ≥ 56 anos de idade
	Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais		56 anos de idade ou mais		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Dos 18 aos 55 anos/≥ 56 anos de idade	≥ 56 anos de idade Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^j)	Diferença ^k (IC 95% ^l)	Diferença ^k (IC 95% ^l)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; MQ = mínimos quadrados; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

Nota: a resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo. Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado $\geq 4 \times$ LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times$ LLOQ.
- Os GMR e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação da diferença das médias dos MQ e dos IC correspondentes, com base na análise de títulos neutralizantes transformados logaritmicamente utilizando um modelo de regressão linear com termos de título neutralizante (escala log) no início do estudo e grupo de vacina ou grupo etário.

- d. Os NT50 para o SARS-CoV-2 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.5).
- e. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 0,67.
- f. É declarada superioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 1.
- g. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 0,67 e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,80$.
- h. N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal pré-vacinação e no referido ponto temporal de colheita. Este valor é o denominador para o cálculo da percentagem.
- i. n = Número de participantes com resposta serológica para o referido ensaio no referido ponto temporal de colheita.
- j. IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.
- k. Diferença nas proporções, expressa em percentagem.
- l. IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por categoria de título neutralizante no início do estudo ($<$ mediana, \geq mediana) para a diferença entre proporções. A mediana dos títulos neutralizantes no início do estudo foi calculada nos dados agrupados em 2 grupos comparadores.
- m. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença das percentagens de participantes com resposta serológica $\geq -10\%$.
- n. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença das percentagens de participantes com resposta serológica $\geq -5\%$.

Tabela 3. Média geométrica dos títulos – subconjuntos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 do estudo 5 – antes de e 1 mês após reforço (quarta dose) – participantes com idade igual ou superior a 12 anos – com ou sem evidência de infecção – população de imunogenicidade avaliável

Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Ponto temporal da colheita ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Dos 12 aos 17 anos de idade		Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais	
		n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	Pré-vacinação	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mês	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	Pré-vacinação	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mês	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- a. Tempos especificados no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- b. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- c. Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times$ LLOQ.
- d. Os NT50 para o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4-5).

Comirnaty 30 µg

O Estudo 2 é um estudo de Fase 1/2/3 multicêntrico, multinacional, aleatorizado, controlado por placebo, com ocultação do observador, para seleção de vacina-candidata, e determinação da dose e eficácia com participantes de idade igual ou superior a 12 anos. A aleatorização foi estratificada por idade: 12 a 15 anos de idade, 16 a 55 anos de idade, ou idade igual ou superior a 56 anos, com um mínimo de 40% dos participantes no estrato ≥ 56 anos. O estudo excluiu participantes imunocomprometidos e que tinham diagnóstico clínico ou microbiológico prévio de COVID-19. Foram incluídos participantes com doença preexistente estável, definida como doença que não necessitou de alteração significativa no tratamento ou hospitalização por agravamento da doença durante as 6 semanas anteriores à inclusão, bem como participantes com infecção estável conhecida

com o vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite C (VHC) ou vírus da hepatite B (VHB).

Eficácia em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

Na Fase 2/3 do Estudo 2, com base nos dados acumulados até 14 de novembro de 2020, foram aleatorizados aproximadamente 44 000 participantes num rácio 1:1 para receber 2 doses da vacina aprovada inicialmente de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. As análises de eficácia incluíram participantes que tinham recebido a segunda dose no prazo de 19 a 42 dias após a primeira administração. A maioria (93,1%) dos indivíduos vacinados receberam a segunda dose 19 a 23 dias após a primeira dose. Está previsto o seguimento dos participantes até 24 meses após a Dose 2, para avaliações de segurança e eficácia contra a COVID-19. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 14 dias antes e depois da administração de uma vacina contra a gripe, para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 60 dias antes ou depois de receberem derivados sanguíneos/plasmáticos ou imunoglobulinas até ao final do estudo para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo.

A população para a análise do parâmetro primário de eficácia incluiu 36 621 participantes com idade igual ou superior a 12 anos (18 242 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 18 379 no grupo de placebo), sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda dose.

Além disso, 134 participantes tinham entre 16 e 17 anos de idade (66 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 68 no grupo de placebo) e 1616 participantes tinham 75 anos de idade ou mais (804 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 812 no grupo de placebo).

Aquando da análise primária de eficácia, os participantes tinham sido seguidos para COVID-19 sintomática durante um total de 2214 pessoa-anos no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e durante um total de 2222 pessoa-anos no grupo de placebo.

Não houve diferenças clínicas significativas na eficácia global da vacina em participantes com risco de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbilidades que aumentem o risco de COVID-19 grave (p. ex., asma, índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², doença pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensão).

As informações sobre a eficácia da vacina estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infeção no período de 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias)

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *			
Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 18 198 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)^e
Todos os participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 a 64 anos de idade	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 anos de idade ou mais	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 a 74 anos de idade	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)

75 anos de idade ou mais	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)
--------------------------	------------------	------------------	-------------------------

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 [*Definição de caso: (pelo menos 1 de) febre, início ou agravamento de tosse, início ou agravamento de falta de ar, arrepios, início ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato, dor de garganta, diarreia ou vômitos.]

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 7 dias após receberem a última dose) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância. IC não ajustado para multiplicidade.

A eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 para a prevenção da primeira ocorrência de COVID-19 a partir do período de 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 94,6% (intervalo de confiança de 95% de 89,6% a 97,6%) em participantes com idade igual ou superior a 16 anos, com ou sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2.

Além disso, análises de subgrupos do parâmetro de eficácia primária mostraram estimativas de pontos de eficácia semelhantes entre sexos, grupos étnicos, e participantes com comorbilidades associadas a um risco elevado de COVID-19 grave.

Foram efetuadas análises da eficácia atualizadas com casos adicionais de COVID-19 confirmados acumulados durante o seguimento controlado com placebo, em ocultação, representando um período de até 6 meses após a Dose 2 na população de eficácia.

A informação atualizada de eficácia da vacina está apresentada na Tabela 5.

Tabela 5. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2* antes dos 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias) durante o período de seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N ^a = 20 998 casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Eficácia da vacina % (95% IC ^e)
Todos os participantes ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 a 64 anos de idade	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 anos de idade ou mais	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 a 74 anos de idade	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 anos de idade ou mais	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

- * Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.
- N = Número de participantes no grupo especificado.
 - n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
 - Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
 - n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
 - O intervalo de confiança (IC) de 95%, bilateral, para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
 - Incluiu casos confirmados em participantes com 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19; 16 no grupo do placebo.

Na análise da eficácia atualizada, a eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da primeira ocorrência de COVID-19, 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 91,1% (IC 95% de 88,8% a 93,0%) durante o período em que as variantes Wuhan/tipo selvagem e Alfa eram as estirpes predominantes em circulação, em participantes na população de eficácia avaliável, com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Para além disso, as análises da eficácia atualizadas por subgrupo revelaram estimativas de eficácia pontuais semelhantes entre géneros, grupos étnicos, geografia e participantes com comorbilidades médicas e obesidade associadas a um elevado risco de COVID-19 grave.

Eficácia contra a COVID-19 grave

As análises da eficácia atualizadas referentes aos parâmetros de avaliação secundários de eficácia dão suporte a um benefício da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da COVID-19 grave.

Desde 13 de março de 2021, a eficácia da vacina contra a COVID-19 grave é apresentada apenas para participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 (Tabela 6), uma vez que as contagens de casos de COVID-19 em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foram as mesmas que nos participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2, tanto no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 como no do placebo.

Tabela 6. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 grave em participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2* com base na *Food and Drug Administration* (FDA)* após a Dose 1 ou a partir de 7 dias após a Dose 2 no seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 casos n1^a Tempo de vigilância (n2^b)	Placebo casos n1^a Tempo de vigilância (n2^b)	Eficácia da vacina % (95% IC^c)
Após a Dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dias após a Dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Doença grave por COVID-19, conforme definição da FDA, é COVID-19 confirmada e presença de, pelo menos, 1 dos seguintes:

- Sinais clínicos em repouso indicativos de doença sistêmica grave (frequência respiratória ≥ 30 ciclos por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 batimentos por minuto, saturação de oxigênio $\leq 93\%$ com ar ambiente e ao nível do mar, ou com uma razão de pressão parcial de oxigênio no sangue arterial para fração inspirada de oxigênio < 300 mmHg);
 - Falência respiratória [definida como a necessidade de oxigênio de elevado fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO)];
 - Evidência de choque (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, pressão arterial diastólica < 60 mmHg ou necessidade de vasopressores);
 - Disfunção renal, hepática ou neurológica aguda, significativa;
 - Admissão numa unidade de cuidados intensivos;
 - Morte.
- a. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- b. n2 = Número de participantes em risco de corresponderem ao parâmetro de avaliação.
- c. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- d. Eficácia avaliada com base em toda a população (com intenção de tratar modificada) de eficácia disponível da Dose 1, a qual incluiu todos os participantes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose da intervenção em estudo.
- e. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 vai desde a Dose 1 até ao final do período de vigilância.
- f. Eficácia avaliada com base na população de eficácia avaliável (7 Dias), a qual incluiu todos os participantes elegíveis aleatorizados que receberam todas as doses da intervenção em estudo, conforme aleatorizados na janela predefinida, não apresentam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.
- g. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

Eficácia e imunogenicidade em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise inicial do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (representando uma mediana da duração do seguimento de > 2 meses após a Dose 2) sem evidência de infeção prévia, não houve casos em 1005 participantes que receberam a vacina e 16 casos em 978 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 75,3; 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 18 casos em 1110 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 78,1; 100,0).

Foram realizadas análises da eficácia atualizadas com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos sem evidência de infeção prévia, não houve casos em 1057 participantes que receberam a vacina e 28 casos em 1030 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 86,8; 100,0) durante o período em que a variante Alfa era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 30 casos em 1109 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 87,5; 100,0).

No Estudo 2, realizou-se, um mês após a segunda dose, uma análise dos títulos neutralizantes do SARS-CoV-2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes sem evidência serológica ou virológica de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até um mês após a segunda dose, comparando a resposta dos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos ($n = 190$) com a resposta dos participantes com idade entre os 16 e 25 anos ($n = 170$).

O rácio dos títulos expressos em média geométrica (GMT) entre a faixa etária dos 12 aos 15 anos e a faixa etária dos 16 aos 25 anos foi de 1,76, com um IC bilateral 95% de 1,47 a 2,10. Deste modo, o critério de não inferioridade de 1,5 vezes foi satisfeito, uma vez que o limite inferior do IC bilateral de 95% para o rácio da média geométrica (GMR) foi de > 0,67.

Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 18 anos – após a dose de reforço
A efetividade de uma dose de reforço de Comirnaty baseou-se numa avaliação de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra o SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) no Estudo 2. Neste estudo, a dose de reforço foi administrada 5 a 8 meses (mediana de 7 meses) após a segunda dose. No Estudo 2, a comparação das análises dos NT50 1 mês após a dose de reforço em relação a 1 mês após a série primária, em indivíduos entre os 18 e 55 anos de idade que não apresentavam qualquer evidência serológica ou virológica de infeção prévia pelo SARS-CoV-2 até 1 mês após a vacinação de reforço, demonstraram não inferioridade tanto para o rácio da média geométrica (GMR) como para a diferença nas taxas de resposta serológica. A resposta serológica de um participante foi definida como a obtenção de uma subida ≥ 4 vezes nos NT50 em relação ao início do estudo (antes da série primária). Estas análises estão resumidas na Tabela 7.

Tabela 7. Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – comparação do GMT e da taxa de resposta serológica entre 1 mês após a dose de reforço e 1 mês após a série primária – participantes entre os 18 e 55 anos de idade sem evidência de infeção até 1 mês após a dose de reforço* – população de imunogenicidade avaliável para a dose de reforço[±]

	n	1 mês após a dose de reforço (IC 95%)	1 mês após a série primária (IC 95%)	1 mês após a dose de reforço - 1 mês após a série primária (IC 97,5%)	Satisfaz o objetivo de não inferioridade (S/N)
Média geométrica de 50% de títulos neutralizantes (GMT)^b	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	S ^d
Taxa de resposta serológica (%) para 50% de títulos neutralizantes[†]	200 ^c	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5% ^g (1,0%; 7,9% ^h)	S ⁱ

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave -; S/N = sim/não.

[†] Foram determinados NT50 do SARS-CoV-2 utilizando o Ensaio de Microneutralização do Vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus repórter fluorescente derivado da estirpe USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra de NT50 é definida como a diluição de soro recíproca com a qual 50% do vírus é neutralizado.

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 1 mês depois de terem recebido uma dose de reforço de Comirnaty) de infeção prévia pelo SARS-CoV-2 (i.e., anticorpos com N-ligante [soro] negativos e SARS-CoV-2 não detetado por NAAT [exsudado nasal]) e que apresentaram um teste NAAT negativo (exsudado nasal) em qualquer visita não programada até 1 mês após a dose de reforço.

[±] Todos os participantes elegíveis que tinham recebido 2 doses de Comirnaty, conforme inicialmente aleatorizados, tendo a Dose 2 sido recebida na janela predefinida (no período de 19 a 42 dias após a Dose 1), receberam uma dose de reforço de Comirnaty, tinham pelo menos 1 resultado válido e determinado de imunogenicidade após a dose de reforço, com base numa colheita de sangue, num período de tempo apropriado (no período de 28 a 42 dias após a dose de reforço), e não apresentavam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.

a. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados em ambos os pontos temporais de colheita de amostras, na janela especificada.

- b. Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição t de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. Os GMR e IC de 97,5% bilaterais foram calculados por exponenciação das diferenças médias dos logaritmos do ensaio e dos IC correspondentes (com base na distribuição t de Student).
- d. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para o GMR for $> 0,67$ e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,80$.
- e. n = Número de participantes com resultados válidos e determinados de ensaio para o ensaio especificado, no início do estudo, 1 mês após a Dose 2 e 1 mês após a dose de reforço na janela especificada. Estes valores são os denominadores para o cálculo das percentagens.
- f. Número de participantes com resposta serológica para o ensaio indicado com a dada dose/ponto temporal de colheita da amostra.
- g. Diferença em termos de proporções, expressa em percentagem (1 mês após a dose de reforço – 1 mês após a Dose 2).
- h. IC bilateral de Wald, ajustado, para a diferença em termos de proporções, expressa em percentagem.
- i. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para a diferença em termos de percentagem for $> -10\%$.

Eficácia relativa da vacina em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após a dose de reforço

Uma análise de eficácia preliminar do Estudo 4, um estudo controlado por placebo sobre a dose de reforço realizado com, aproximadamente, 10 000 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que foram incluídos a partir do Estudo 2, avaliou os casos confirmados de COVID-19 acumulados no período de, pelo menos, 7 dias após a vacinação de reforço até à data de fecho de dados de 5 de outubro de 2021, o que representa uma mediana de 2,5 meses de seguimento após a dose de reforço. A dose de reforço foi administrada 5 a 13 meses (mediana de 11 meses) após a segunda dose. Foi avaliada a eficácia da vacina com a dose de reforço de Comirnaty após a série primária relativa ao grupo de reforço placebo que apenas recebeu a dose da série primária.

A informação sobre a eficácia relativa da vacina nos participantes com idade igual ou superior a 16 anos sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 é apresentada na Tabela 8. A eficácia relativa da vacina nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 foi de 94,6% (intervalo de confiança de 95% entre 88,5% e 97,9%), semelhante à verificada nos participantes sem evidência de infeção prévia. Os casos primários de COVID-19 observados no período de 7 dias após a vacinação de reforço foram 7 casos primários no grupo de Comirnaty e 124 casos primários no grupo de placebo.

Tabela 8. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a vacinação de reforço – participantes com idade igual ou superior a 16 anos sem evidência de infeção – população com eficácia avaliável

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a dose de reforço em participantes sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *			
	Comirnaty N^a = 4695 casos n^{1b} Tempo de vigilância^c (n^{2d})	Placebo N^a = 4671 casos n^{1b} Tempo de vigilância^c (n^{2d})	Eficácia relativa da vacina^e % (95% IC^f)
Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a vacinação de reforço	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos)

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 7 dias após receberem a vacinação de reforço) de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos

com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) na Visita 1], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a vacinação de reforço.

- a. N = Número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a vacinação de reforço até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- e. Eficácia relativa da vacina do grupo de reforço de Comirnaty em relação ao grupo de placebo (não reforço).
- f. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia relativa da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

Imunogenicidade de uma dose de reforço após o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada

A efetividade de uma dose de reforço com Comirnaty (30 µg) em indivíduos que completaram o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada (dose de reforço heteróloga) é inferida a partir de dados de imunogenicidade de um estudo independente dos National Institutes of Health (NIH), o ensaio clínico de Fase 1/2 sem ocultação (NCT04889209), conduzido nos Estados Unidos. Neste estudo, os adultos (intervalo de 19 a 80 anos de idade) que tinham completado o esquema de vacinação primário com um esquema de 2 doses de Moderna 100 µg (N = 51, idade média de 54±17), uma dose única de Janssen (N = 53, idade média de 48±14) ou um esquema de 2 doses de Comirnaty 30 µg (N = 50, idade média de 50±18), pelo menos 12 semanas antes do recrutamento e que não comunicaram quaisquer antecedentes de infeção por SARS-CoV-2, receberam uma dose de reforço de Comirnaty (30 µg). O reforço com Comirnaty induziu um aumento de 36, 12 e 20 vezes o GMR dos títulos neutralizantes após as doses primárias de Janssen, Moderna e Comirnaty, respetivamente.

Também se avaliou o reforço heterólogo com Comirnaty no estudo CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), um ensaio de Fase 2, multicêntrico, aleatorizado, controlado, com a vacinação de reforço com a terceira dose contra a COVID-19, no qual 107 participantes adultos (idade mediana de 71 anos de idade, intervalo interquartil de 54 a 77 anos de idade) foram aleatorizados pelo menos 70 dias após 2 doses da vacina contra a COVID-19 da AstraZeneca. Após a série primária com a vacina contra a COVID-19 da AstraZeneca, a alteração no anticorpo neutralizante NT50 para o pseudovírus (tipo selvagem) aumentou 21,6 vezes com o reforço heterólogo com a Comirnaty (n = 95).

Imunogenicidade em participantes com > 55 anos de idade – após uma dose de reforço (quarta dose) de Comirnaty (30 µg)

Numa análise interina de um subconjunto do estudo 4 (subestudo E), 305 participantes com > 55 anos de idade que completaram um esquema de 3 doses de Comirnaty receberam Comirnaty (30 µg) como dose de reforço (quarta dose) 5 a 12 meses após terem recebido a 3.^a dose. Para os dados do subconjunto de imunogenicidade, consultar a Tabela 7.

Imunogenicidade em participantes dos 18 aos ≤ 55 anos de idade – após uma dose de reforço (quarta dose) de Comirnaty (30 µg)

No subestudo D (um subconjunto do estudo 2 [Fase 3] e do estudo 4 [Fase 3]), 325 participantes dos 18 aos ≤ 55 anos de idade que completaram um esquema de 3 doses de Comirnaty receberam Comirnaty (30 µg) como dose de reforço (quarta dose) 90 a 180 dias após terem recebido a 3.^a dose. Para os dados do subconjunto de imunogenicidade, consultar a Tabela 9.

Tabela 9. Resumo dos dados de imunogenicidade de participantes do subestudo D C4591031 (conjunto totalmente expandido da coorte 2) e do subestudo E (subconjunto da imunogenicidade da coorte expandida) que receberam Comirnaty 30 µg como reforço (quarta dose) – participantes sem evidência de infecção até 1 mês após a dose de reforço – população de imunogenicidade avaliável

	Dose/ Ponto temporal da colheita ^a	Subestudo D (18 a ≤ 55 anos de idade) Comirnaty 30 µg		Subestudo E (> 55 anos de idade) Comirnaty 30 µg	
		N ^b	GMT (IC de 95% ^d)	N ^b	GMT (IC de 95% ^d)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (título)	1/Pré-vacinação	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 mês	228	1063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 – estirpe de referência – NT50 (título)	1/Pré-vacinação	226	3999,0 (3529,5; 4531,0)	179	1389,1 (1142,1; 1689,5)
	1/1 mês	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)
Taxa de resposta serológica 1 mês após a 4.ª dose		N ^c	n ^e (%) (IC de 95% ^f)	N ^c	n ^e (%) (IC de 95% ^f)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (título)	1/1 mês	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 – estirpe de referência – NT50 (título)	1/1 mês	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

Nota: a mediana do tempo entre a Dose 3 e a Dose 4 de Comirnaty 30 µg é de 4,0 meses para a Coorte 2 do subestudo D e de 6,3 meses para a coorte expandida do subestudo E.

Nota: conjunto totalmente expandido do subestudo D = Coorte 2 excluindo o grupo sentinela; subconjunto de imunogenicidade do subestudo E = uma amostra aleatória de 230 participantes em cada grupo de vacina, selecionados da coorte expandida

Nota: foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (antes da colheita de amostras de sangue 1 mês após a vacinação do estudo) de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 (i.e., anticorpos com N-ligante [soro] negativos nas visitas de vacinação do estudo e 1 mês após a vacinação do estudo, um teste NAAT negativo [exsudado nasal] na visita de vacinação e em qualquer visita não programada anterior à colheita de amostras de sangue 1 mês após a vacinação do estudo) e que não tinham história clínica de COVID-19.

Nota: a resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo (antes da vacinação do estudo). Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado $\geq 4 \times$ LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- Tempos especificados no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no ponto temporal da pré-vacinação e no referido ponto temporal de colheita.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times$ LLOQ.
- n = Número de participantes com resposta serológica para o ensaio indicado no referido ponto temporal de colheita.
- IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Comirnaty em todos os subgrupos da população pediátrica para a prevenção da COVID-19 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento.

Toxicidade geral

Os ratos que receberam Comirnaty por via intramuscular (3 doses humanas totais, uma vez por semana, gerando níveis relativamente superiores nos ratos devido às diferenças de peso corporal) demonstraram algum edema e eritema no local de injeção e aumento dos leucócitos (incluindo basófilos e eosinófilos) o que é consistente com uma resposta inflamatória, bem como vacuolização dos hepatócitos na tríade portal sem evidência de lesão hepática. Todos os efeitos foram reversíveis.

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade nem de carcinogenicidade. Não se espera que os componentes da vacina (lípidos e mRNA) tenham potencial genotóxico.

Toxicidade reprodutiva

A toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento foram investigadas em ratos num estudo combinado de fertilidade e de toxicidade para o desenvolvimento em que os ratos-fêmea receberam Comirnaty por via intramuscular antes do acasalamento e durante a gestação (tendo recebido 4 doses humanas completas, que geram níveis relativamente superiores nos ratos devido a diferenças de peso corporal, entre o dia 21 antes do acasalamento e o dia 20 de gestação). As respostas de anticorpos neutralizantes do vírus SARS-CoV-2 estiveram presentes em fêmeas desde antes do acasalamento até ao final do estudo, no dia 21 pós-natal, bem como nos fetos e na ninhada. Não houve efeitos relacionados com a vacinação na fertilidade feminina, na gravidez, ou no desenvolvimento embrionário-fetal ou no desenvolvimento da ninhada. Não existem dados sobre Comirnaty relativamente à transferência transplacentária da vacina ou excreção no leite.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)

1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)

Colesterol

Trometamol

Cloridrato de trometamol

Sacarose

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

Frasco para injetáveis congelado

18 meses se conservado a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. Após a receção, a vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C.

Frascos para injetáveis de dose única

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis de dose única da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 2 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frascos para injetáveis multidoso

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis multidoso da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 6 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frasco para injetáveis descongelado

Conservação e transporte durante um período de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 18 meses.

- Ao mover a vacina para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, o prazo de validade atualizado tem de ser escrito na embalagem exterior e a vacina deve ser utilizada ou eliminada até ao prazo de validade atualizado. O prazo de validade original deve ser riscado.
- Se a vacina for recebida a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, deve ser conservada a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. O prazo de validade na embalagem exterior deve ter sido atualizado para refletir o prazo de validade em refrigeração e o prazo de validade original deve ter sido riscado.

Antes da utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados por um período de até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.

Gestão dos desvios de temperatura durante a conservação refrigerada

- Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis por abrir permanece estável durante um período máximo de 10 semanas quando conservado a temperaturas entre -2 °C e 2 °C, dentro do período de conservação de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C.
- Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis pode ser conservado durante um período máximo de 24 horas a temperaturas entre 8 °C e 30 °C, incluindo o período máximo de 12 horas após a primeira perfuração.

Esta informação destina-se a orientar os profissionais de saúde apenas em caso de desvios temporários de temperatura.

Frasco para injetáveis aberto

A estabilidade química e física foi demonstrada durante 12 horas a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C, incluindo até 6 horas do tempo de transporte. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura exclua os riscos de contaminação microbiana, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar num congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Durante a conservação, minimizar a exposição à luz ambiente e evitar a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta.

Condições de conservação do medicamento após descongelamento e primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comirnaty Omicron XBB.1.5 dispersão é fornecido num frasco para injetáveis transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha (borracha de bromobutilo sintética) e tampa cinzenta de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio.

Um frasco para injetáveis de dose única contém 1 dose de 0,3 ml, ver secções 4.2 e 6.6.
Um frasco para injetáveis multidose (2,25 ml) contém 6 doses de 0,3 ml, ver secções 4.2 e 6.6.

Embalagens de 10 frascos para injetáveis de dose única.
Embalagens de 10 frascos para injetáveis multidose ou 195 frascos para injetáveis multidose.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico cinzenta** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (30 microgramas)/dose dispersão injetável** (idade igual ou superior a 12 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes de utilizar.
 - Frascos para injetáveis de dose única: uma embalagem de 10 frascos para injetáveis de dose única pode demorar 2 horas a descongelar.
 - Frascos para injetáveis multidose: uma embalagem de 10 frascos para injetáveis multidose pode demorar 6 horas a descongelar.
- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um período máximo de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.

- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Preparação das doses de 0,3 ml

- Antes de utilizar, misture invertendo suavemente 10 vezes os frascos para injetáveis. Não agite.
- Antes de misturar, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas de cor branca a esbranquiçada.
- Depois de misturada, a vacina deve apresentar-se como uma dispersão esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Verifique se o frasco para injetáveis é de dose única ou multidose e siga as instruções de manuseamento aplicáveis a seguir fornecidas:
 - Frascos para injetáveis de dose única
 - Retire uma única dose de 0,3 ml de vacina.
 - Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
 - Frasco para injetáveis multidose
 - Os frascos para injetáveis multidose contêm 6 doses de 0,3 ml cada.
 - Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
 - Retire 0,3 ml de Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Registre a data/hora apropriada no frasco para injetáveis. Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a primeira perfuração.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Mainz
 Alemanha
 Telefone: +49 6131 9084-0
 Fax: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Frascos para injetáveis de dose única

EU/1/20/1528/018

Frascos para injetáveis multidose

EU/1/20/1528/019

EU/1/20/1528/020

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de dezembro de 2020

Data da última renovação: 10 de outubro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Frasco para injetáveis multidose com uma tampa laranja que tem de ser diluído antes da utilização.

Um frasco para injetáveis (1,3 ml) contém 10 doses de 0,2 ml após a diluição, ver secções 4.2 e 6.6.

Uma dose (0,2 ml) contém 10 microgramas de raxtozinamerano, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado, incorporados em nanopartículas lipídicas).

Raxtozinamerano é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para dispersão injetável (concentrado estéril).

A vacina é uma dispersão congelada de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável é indicado para a imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com idade entre os 5 e 11 anos.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramas/dose é administrado por via intramuscular após a diluição como uma dose única de 0,2 ml para crianças entre os 5 e os 11 anos de idade, independentemente do estado de vacinação anterior contra a COVID-19 (ver secções 4.4 e 5.1).

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Gravemente imunocomprometidos com idade igual ou superior a 5 anos

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos, de acordo com as recomendações nacionais (ver secção 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramas/dose deve ser utilizado apenas para crianças com idade entre os 5 e 11 anos.

População pediátrica

Existem formulações pediátricas disponíveis para lactentes com idade igual ou superior a 6 meses e crianças com menos de 12 anos de idade. Para mais informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de outras formulações.

A segurança e eficácia da vacina em lactentes com menos de 6 meses de idade não foram ainda estabelecidas.

Modo de administração

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável deve ser administrado por via intramuscular após a diluição (ver secção 6.6).

Após a diluição, os frascos para injetáveis de Comirnaty Omicron XBB.1.5 contêm 10 doses de 0,2 ml de vacina. Para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis, devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis. Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Não junte o excesso de vacina de vários frascos para injetáveis.

O local preferencial é o músculo deltoide no braço.

Não injete a vacina por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

A vacina não deve ser misturada na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.

Para precauções antes da administração da vacina, ver a secção 4.4.

Para instruções de descongelamento, manuseamento e eliminação da vacina, ver a secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados acontecimentos de anafilaxia. Deve estar imediatamente disponível tratamento médico e supervisão na eventualidade de uma reação anafilática após a administração da vacina.

Recomenda-se uma observação atenta durante, pelo menos, 15 minutos após a vacinação. Não deve administrar-se uma dose subsequente da vacina a indivíduos que apresentaram anafilaxia aquando da dose anterior de Comirnaty.

Miocardite e pericardite

Existe um risco acrescido de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty. Estas doenças podem desenvolver-se em apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino (ver secção 4.8). Os dados disponíveis indicam que a maior parte dos casos recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais.

Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de miocardite e pericardite. Os indivíduos vacinados (incluindo pais ou cuidadores) devem ser instruídos a procurar assistência médica imediata caso desenvolvam sintomas indicativos de miocardite ou pericardite, tais como dor no peito (aguda e persistente), falta de ar ou palpitações após a vacinação.

Os profissionais de saúde devem consultar orientações disponíveis e/ou especialistas nesta área para diagnosticar e tratar esta doença.

Reações relacionadas com ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reação vasovagal (síncope), hiperventilação, ou reações relacionadas com stress (p. ex., tonturas, palpitações, aumento da frequência cardíaca, alterações na tensão arterial, parestesia, hipostesia e sudorese), associadas ao processo de vacinação em si. As reações relacionadas com stress são temporárias e resolvem-se por si. Os indivíduos devem ser aconselhados a comunicarem quaisquer sintomas à pessoa que administra a vacina para sua avaliação. É importante que sejam tomadas precauções para evitar lesões causadas por desmaio.

Comorbilidades

A vacinação deve ser adiada em indivíduos que apresentem doença febril aguda grave ou infeção aguda. A presença de uma infeção ligeira e/ou febre baixa não deve causar o adiamento da vacinação.

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

Tal como em outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos que estejam a receber tratamento anticoagulante ou que apresentem trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação (tal como hemofilia) dado que pode ocorrer hemorragia ou hematoma após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia e a segurança da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles a receber tratamento imunossupressor. A eficácia de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode ser inferior em indivíduos imunocomprometidos.

Duração da proteção

Desconhece-se a duração da proteção proporcionada pela vacina, estando esta ainda a ser determinada por ensaios clínicos em curso.

Limitações da eficácia da vacina

Tal como em qualquer vacina, é possível que a vacinação com Comirnaty Omicron XBB.1.5 não proteja todos os indivíduos que recebam a vacina. É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos até 7 dias após a sua vacinação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A administração concomitante de Comirnaty Omicron XBB.1.5 com outras vacinas não foi estudada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante a gravidez.

Contudo, uma grande quantidade de dados observacionais provenientes de mulheres grávidas vacinadas com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou um aumento de resultados adversos na gravidez. Embora os dados sobre os resultados de gravidez após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam atualmente limitados, não se observou qualquer aumento do risco de aborto espontâneo. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Com base em dados disponíveis com outras variantes da vacina, Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante a amamentação.

Contudo, não se prevêem efeitos sobre o recém-nascido/bebé amamentado, uma vez que a exposição sistémica da mulher que amamenta à vacina é negligenciável. Os dados observacionais provenientes de mulheres que amamentaram após a vacinação com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente não demonstraram risco de efeitos adversos nos recém-nascidos/bebés amamentados. Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos com animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

Os efeitos de Comirnaty Omicron XBB.1.5 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Comirnaty Omicron XBB.1.5 foi deduzida a partir de dados da segurança de vacinas Comirnaty anteriores.

Comirnaty

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após 2 doses
No Estudo 3, um total de 3109 crianças com idade entre os 5 a 11 anos receberam, pelo menos, uma dose da vacina Comirnaty 10 µg aprovada inicialmente e um total de 1538 crianças com idade entre os 5 e 11 anos receberam placebo. No momento da análise da Fase 2/3 do Estudo 3 com dados até à data de corte de 20 de maio de 2022, 2206 crianças (1481 receberam Comirnaty 10 µg e 725 receberam placebo) foram acompanhadas durante ≥ 4 meses após a segunda dose no período de seguimento controlado por placebo em ocultação. A avaliação da segurança no Estudo 3 está em curso.

O perfil global de segurança de Comirnaty em participantes com idade entre os 5 e 11 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes em crianças com idade entre os 5 e 11 anos após terem recebido 2 doses foram dor no

local de injeção (> 80%), fadiga (> 50%), cefaleia (> 30%), rubor e tumefação no local de injeção (≥ 20%), mialgia, arrepios e diarreia (> 10%).

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após a dose de reforço

Num subconjunto do Estudo 3, um total de 401 crianças com idade entre os 5 e 11 anos receberam uma dose de reforço de Comirnaty 10 µg, pelo menos, 5 meses (intervalo de 5 a 9 meses) após completarem o esquema primário. A análise do subconjunto da Fase 2/3 do Estudo 3 baseia-se em dados até à data de *cutoff* de 22 de março de 2022 (mediana do tempo de seguimento de 1,3 meses).

O perfil global de segurança para a dose de reforço foi semelhante ao observado após o esquema primário. As reações adversas mais frequentes em crianças com idade entre os 5 e 11 anos foram dor no local de injeção (> 70%), fadiga (> 40%), cefaleia (> 30%), mialgia, arrepios, rubor e tumefação no local de injeção (> 10%).

Adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise do seguimento da segurança de longa duração do Estudo 2, 2260 adolescentes (1131 que receberam Comirnaty e 1129 que receberam placebo) tinham entre 12 e 15 anos de idade. Destes, 1559 adolescentes (786 que receberam Comirnaty e 773 que receberam placebo) foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose.

O perfil global de segurança de Comirnaty em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes nos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que receberam 2 doses, foram: dor no local da injeção (> 90%), fadiga e cefaleia (> 70%), mialgia e arrepios (> 40%), artralgia e pirexia (> 20%).

Participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

No Estudo 2, um total de 22 026 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam, pelo menos, 1 dose de Comirnaty 30 µg e um total de 22 021 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam placebo (incluindo 138 e 145 adolescentes com 16 e 17 anos de idade nos grupos da vacina e de placebo, respetivamente). Um total de 20 519 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam 2 doses de Comirnaty.

No momento da análise do Estudo 2, com data de fecho de dados de 13 de março de 2021 para o período de seguimento controlado com placebo, em ocultação, até às datas de desocultação dos participantes, um total de 25 651 (58,2%) participantes (13 031 participantes que receberam Comirnaty e 12 620 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 16 anos, foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose. Esta análise incluiu um total de 15 111 participantes (7704 participantes que receberam Comirnaty e 7407 participantes que receberam placebo) com idade entre os 16 e os 55 anos, e um total de 10 540 participantes (5327 participantes que receberam Comirnaty e 5 213 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 56 anos.

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam 2 doses, foram dor no local de injeção (>80%), fadiga (>60%), cefaleias (>50%), mialgia (>40%), arrepios (>30%), artralgia (>20%), pirexia e tumefação no local de injeção (>10%). Geralmente, foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação. Uma frequência ligeiramente inferior de reatogenicidade foi associada à idade mais avançada.

O perfil de segurança em 545 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam Comirnaty e que eram seropositivos para o vírus SARS-CoV-2 no início do estudo foi semelhante ao observado na população em geral.

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após a dose de reforço

Um subconjunto de participantes do Estudo 2 de Fase 2/3, com 306 adultos, com idade entre os 18 e 55 anos, que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma

dose de reforço de Comirnaty, aproximadamente, 6 meses (intervalo de 4,8 a 8,0 meses) depois de receberem a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 8,3 meses (intervalo de 1,1 a 8,5 meses) e 301 participantes foram seguidos durante \geq 6 meses após a dose de reforço até à data de *cutoff* dos dados (22 de novembro de 2021).

O perfil global de segurança da dose de reforço foi semelhante ao que foi observado após 2 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade entre os 18 e 55 anos foram dor no local de injeção ($>$ 80%), fadiga ($>$ 60%), cefaleia ($>$ 40%), mialgia ($>$ 30%), arrepios e artralgia ($>$ 20%).

No Estudo 4, um estudo controlado por placebo sobre a dose de reforço, participantes com idade igual ou superior a 16 anos do Estudo 2 receberam uma dose de reforço de Comirnaty (5081 participantes), ou placebo (5044 participantes), pelo menos, 6 meses após a segunda dose de Comirnaty. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 2,8 meses (intervalo de 0,3 a 7,5 meses) após a dose de reforço no período de seguimento em ocultação controlado por placebo até à data de fecho de dados (8 de fevereiro de 2022). Destes, 1281 participantes (895 com Comirnaty e 386 com placebo) foram seguidos durante \geq 4 meses após a dose de reforço de Comirnaty. Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Um subconjunto de participantes do estudo 2 de Fase 2/3 composto por 825 adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty cerca de 11,2 meses (intervalo de 6,3 a 20,1 meses) após terem recebido a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 9,5 meses (intervalo de 1,5 a 10,7 meses) com base em dados até à data de *cutoff* (3 de novembro de 2022). Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Dose de reforço após o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada

Não foram identificadas quaisquer questões novas de segurança em 5 estudos independentes sobre a utilização de uma dose de reforço de Comirnaty em indivíduos que tinham completado o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada (dose de reforço heteróloga) (ver secção 5.1).

Comirnaty adaptada para a Ómicron

Crianças entre 5 e 11 anos de idade (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após o reforço (quarta dose)

Num subconjunto do estudo 6 (Fase 3), 113 participantes entre 5 e 11 anos de idade que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 μ g) 2,6 a 8,5 meses após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tiveram uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,6 meses.

O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 foi semelhante ao observado após 3 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes entre 5 e 11 anos de idade foram dor no local de injeção ($>$ 60%), fadiga ($>$ 40%), cefaleias ($>$ 20%) e mialgia ($>$ 10%).

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após uma dose de reforço de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quarta dose)

Num subconjunto do estudo 5 (Fase 2/3), 107 participantes dos 12 aos 17 anos de idade, 313 participantes dos 18 aos 55 anos de idade e 306 participantes com idade igual ou superior a 56 anos que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 μ g) 5,4 a 16,9 meses após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tiveram uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,5 meses.

O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 foi semelhante ao observado após 3 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 12 anos foram dor no local de injeção (> 60%), fadiga (> 50%), cefaleias (> 40%), mialgia (> 20%), arrepios (> 10%) e artralgia (> 10%).

Lista tabelada de reações adversas em estudos clínicos Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e experiência pós-comercialização de Comirnaty em indivíduos com idade igual ou superior a 5 anos

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão indicadas em baixo de acordo com as seguintes categorias de frequência: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10\ 000$), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty de Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e experiência pós-comercialização de Comirnaty em indivíduos com idade igual ou superior a 5 anos

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Linfadenopatia ^a
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Reações de hipersensibilidade (p. ex., erupção cutânea, prurido, urticária ^b , angioedema ^b)
	Desconhecido	Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Tonturas ^d ; letargia
	Raros	Paralisia facial periférica aguda ^c
	Desconhecido	Parestesia ^d ; hipostesia ^d
Cardiopatias	Muito raros	Miocardite ^d ; pericardite ^d
Afeções gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia ^d
	Frequentes	Náuseas; vômitos ^d
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Hiperidrose; suores noturnos
	Desconhecido	Eritema multiforme ^d
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia; mialgia
	Pouco frequentes	Dor nas extremidades ^c
Doenças do sistema reprodutor e da mama	Desconhecido	Fluxo menstrual abundante ⁱ
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor no local de injeção; fadiga; arrepios; pirexia ^f ; tumefação no local de injeção
	Frequentes	Rubor no local de injeção ^h
	Pouco frequentes	Astenia; mal-estar geral; prurido no local de injeção
	Desconhecido	Edema extenso do membro vacinado ^d ; edema facial ^g

- Em participantes com idade igual ou superior a 5 anos, foi observada um frequência superior de linfadenopatia após uma dose de reforço ($\leq 2,8\%$) do que após doses primárias ($\leq 0,9\%$) da vacina.
- A categoria de frequência para urticária e angioedema foi raros.
- Durante o período de seguimento de segurança do ensaio clínico e até 14 de novembro de 2020, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda no grupo de placebo.
- Reação adversa determinada após a autorização.
- Refere-se ao braço vacinado.

- f. Observou-se uma maior frequência de pirexia após a segunda dose em comparação com a primeira dose.
- g. Na fase de pós-comercialização foi notificado edema facial em pessoas vacinadas com história de preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis.
- h. Rubor do local de injeção ocorreu com maior frequência (muito frequente) em crianças com idade entre os 5 e 11 anos.
- i. A maioria dos casos parece de natureza não grave e temporária.

Descrição de reações adversas selecionadas

Miocardite e pericardite

O risco acrescido de miocardite após a vacinação com Comirnaty é mais elevado em jovens do sexo masculino (ver secção 4.4).

Dois grandes estudos farmacoepidemiológicos europeus avaliaram o risco acrescido em jovens do sexo masculino após a segunda dose de Comirnaty. Um estudo demonstrou que, num período de 7 dias após a segunda dose, ocorreram cerca de mais 0,265 (IC de 95%: 0,255 - 0,275) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 12 e os 29 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas. Noutro estudo, num período de 28 dias após a segunda dose, registaram-se mais 0,56 (IC de 95%: 0,37 - 0,74) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 16 e os 24 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas.

Dados limitados indicam que o risco de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty em crianças com idade entre os 5 e 11 anos parece ser inferior do que entre os 12 e os 17 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e que incluam o número de lote se disponível.

4.9 Sobredosagem

Estão disponíveis dados sobre a sobredosagem de 52 participantes incluídos no ensaio clínico que, devido a um erro na diluição, receberam 58 microgramas de Comirnaty. Os indivíduos vacinados não apresentaram qualquer aumento na reatogenicidade ou reações adversas.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização dos sinais vitais e o possível tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas virais, código ATC: J07BN01

Mecanismo de ação

O RNA mensageiro com nucleósido modificado em Comirnaty está formulado em nanopartículas lipídicas, permitindo que o RNA não replicante entre nas células hospedeiras, com consequente expressão transitória direta do antígeno S do vírus SARS-CoV-2. O mRNA codifica a proteína S (*Spike*) integral ligada à membrana, com duas mutações pontuais na hélice central. A mutação destes dois aminoácidos para a prolina bloqueia a proteína S (*Spike*) numa conformação pré-fusão antigenicamente preferida. A vacina induz respostas de imunidade mediada por células e anticorpos neutralizantes contra o antígeno S (*Spike*), o que pode contribuir para a proteção contra a COVID-19.

Eficácia

Comirnaty adaptada para a Ómicron

Imunogenicidade em crianças entre 5 e 11 anos de idade (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após o reforço (quarta dose)

Numa análise de um subconjunto do estudo 6, 103 participantes entre 5 e 11 anos de idade que tinham recebido anteriormente um esquema primário com 2 doses e uma dose de reforço com Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Os resultados incluem dados de imunogenicidade de um subconjunto comparador de participantes entre 5 e 11 anos de idade do estudo 3 que receberam 3 doses de Comirnaty. Em participantes entre 5 e 11 anos de idade que receberam uma quarta dose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e em participantes entre 5 e 11 anos de idade que receberam uma terceira dose de Comirnaty, 57,3% e 58,4% eram positivos para SARS-CoV-2 no início do estudo, respetivamente.

A resposta imune 1 mês após uma dose de reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 provocou títulos neutralizantes específicos para Omicron BA.4/BA.5 em geral semelhantes comparado com os títulos no grupo comparador que receberam 3 doses de Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 também provocou títulos semelhantes específicos para a estirpe de referência comparado com os títulos no grupo comparador.

Os resultados de imunogenicidade da vacina após uma dose de reforço em participantes entre 5 e 11 anos de idade são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Estudo 6 – Rácio da média geométrica e média geométrica dos títulos – participantes com ou sem evidência de infeção – 5 a 11 anos de idade – população de imunogenicidade avaliável

Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Ponto temporal da colheita ^a	Grupo de vacina (conforme atribuído/aleatorizado)				
		Estudo 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg Dose 4 e 1 mês após a dose 4		Estudo 3 Comirnaty 10 µg Dose 3 e 1 mês após a dose 3		Estudo 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	GMR ^d (IC 95% ^d)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^e	Pré-vacinação	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mês	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^e	Pré-vacinação	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,7; 1658,2)	-
	1 mês	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; MQ = mínimos quadrados; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- Tempos especificados no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Os GMR e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação da diferença das médias dos MQ e dos IC correspondentes, com base na análise de títulos neutralizantes transformados logaritmicamente utilizando um modelo de regressão linear com termos de títulos neutralizantes no início do estudo transformados logaritmicamente, estado da infeção após o início do estudo e os grupos de vacina como covariáveis.
- Os NT50 para o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.5).

Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após o reforço (quarta dose)

Numa análise de um subconjunto do estudo 5, 105 participantes dos 12 aos 17 anos de idade, 297 participantes dos 18 aos 55 anos de idade e 286 participantes com idade igual ou superior a 56 anos que tinham recebido anteriormente um esquema primário com 2 doses e uma dose de reforço com Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Nos participantes dos 12 aos 17 anos de idade, dos 18 aos 55 anos de idade e com idade igual ou superior a 56 anos, 75,2%, 71,7% e 61,5% eram positivos para o SARS-CoV-2 no início do estudo, respectivamente.

As análises de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra a Ómicron BA.4-5 e contra a estirpe de referência entre os participantes com idade igual ou superior a 56 anos que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no estudo 5 comparativamente a um subconjunto de participantes do estudo 4 que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty demonstraram a superioridade de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 em relação a Comirnaty, com base no rácio da média geométrica (GMR) e não inferioridade com base na diferença nas taxas de resposta serológica, no que diz respeito à resposta anti-Ómicron BA.4-5 e não inferioridade da resposta imune anti-estirpe de referência com base no GMR (Tabela 3).

As análises de NT50 contra a Ómicron BA.4-5 entre participantes dos 18 aos 55 anos de idade comparativamente a participantes com idade igual ou superior a 56 anos que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no estudo 5 demonstraram a não inferioridade da resposta anti-Ómicron BA.4-5 entre os participantes dos 18 aos 55 anos de idade comparativamente aos participantes com idade igual ou superior a 56 anos, tanto para o GMR como para a diferença nas taxas de resposta serológica (Tabela 3).

O estudo também avaliou o nível de NT50 da resposta anti-Ómicron BA.4-5 SARS-CoV-2 e anti-estirpes de referência pré-vacinação e 1 mês após a vacinação em participantes que receberam um reforço (quarta dose) (Tabela 4).

Tabela 3. GMTs contra o SARS-CoV-2 (NT50) e diferença nas percentagens de participantes com resposta serológica 1 mês após o esquema de vacinação – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 do estudo 5 e Comirnaty do subconjunto do estudo 4 – participantes com ou sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 – população de imunogenicidade avaliável

GMTs contra o SARS-CoV-2 (NT50) 1 mês após o esquema de vacinação								
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Estudo 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Subconjunto do estudo 4 Comirnaty		Comparação entre grupos etários	Comparação entre grupos de vacina
	Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais		56 anos de idade ou mais		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Dos 18 aos 55 anos/≥ 56 anos de idade	≥ 56 anos de idade Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^a	GMT ^b (IC 95% ^b)	n ^a	GMT ^b (IC 95% ^b)	GMR ^c (IC 95% ^c)	GMR ^c (IC 95% ^c)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Estirpe de referência – NT50 (título) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Diferença na percentagem de participantes com resposta serológica 1 mês após o esquema de vacinação								
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Subconjunto do estudo 4 Comirnaty		Comparação entre grupos etários	Comparação entre grupos de vacina ≥ 56 anos de idade
	Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais		56 anos de idade ou mais		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Dos 18 aos 55 anos/≥ 56 anos de idade	≥ 56 anos de idade Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^j)	Diferença ^k (IC 95% ^l)	Diferença ^k (IC 95% ^l)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; MQ = mínimos quadrados; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

Nota: a resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo. Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado $\geq 4 \times$ LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times$ LLOQ.
- Os GMR e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação da diferença das médias dos MQ e dos IC correspondentes, com base na análise de títulos neutralizantes transformados logaritmicamente utilizando um modelo de regressão linear com termos de título neutralizante (escala log) no início do estudo e grupo de vacina e grupo etário.

- d. Os NT50 para o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e a Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.5).
- e. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 0,67.
- f. É declarada superioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 1.
- g. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 0,67 e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,80$.
- h. N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal pré-vacinação e no referido ponto temporal de colheita. Este valor é o denominador para o cálculo da percentagem.
- i. n = Número de participantes com resposta serológica para o referido ensaio no referido ponto temporal de colheita.
- j. IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.
- k. Diferença nas proporções, expressa em percentagem.
- l. IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por categoria de título neutralizante no início do estudo ($<$ mediana, \geq mediana) para a diferença entre proporções. A mediana dos títulos neutralizantes no início do estudo foi calculada nos dados agrupados em 2 grupos de comparador.
- m. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença das percentagens de participantes com resposta serológica é $>$ -10%.
- n. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença das percentagens de participantes com resposta serológica é $>$ -5%.

Tabela 4. Média geométrica dos títulos – subconjuntos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 do estudo 5 – antes de e 1 mês após reforço (quarta dose) – participantes com idade igual ou superior a 12 anos – com ou sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 – população de imunogenicidade avaliável

Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Ponto temporal da colheita ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Dos 12 aos 17 anos de idade		Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais	
		n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	Pré-vacinação	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mês	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	Pré-vacinação	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mês	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; MQ = mínimos quadrados; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- a. Tempos especificados no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- b. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- c. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- d. Os NT50 para o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e a Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.4-5).

Comirnaty

O Estudo 2 é um estudo de Fase 1/2/3 multicêntrico, multinacional, aleatorizado, controlado por placebo, com ocultação do observador, para seleção de vacina-candidata, e determinação da dose e eficácia com participantes de idade igual ou superior a 12 anos. A aleatorização foi estratificada por idade: 12 a 15 anos de idade, 16 a 55 anos de idade, ou idade igual ou superior a 56 anos, com um mínimo de 40% dos participantes no estrato ≥ 56 anos. O estudo excluiu participantes imunocomprometidos e que tinham diagnóstico clínico ou microbiológico prévio de COVID-19. Foram incluídos participantes com doença preexistente estável, definida como doença que não necessitou de alteração significativa no tratamento ou hospitalização por agravamento da doença durante as 6 semanas anteriores à inclusão, bem como participantes com infecção estável conhecida

com o vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite C (VHC) ou vírus da hepatite B (VHB).

Eficácia em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

Na Fase 2/3 do Estudo 2, com base nos dados acumulados até 14 de novembro de 2020, foram aleatorizados aproximadamente 44 000 participantes num rácio 1:1 para receber 2 doses da vacina aprovada inicialmente de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. As análises de eficácia incluíram participantes que tinham recebido a segunda dose no prazo de 19 a 42 dias após a primeira administração. A maioria (93,1%) dos indivíduos vacinados receberam a segunda dose 19 a 23 dias após a primeira dose. Está previsto o seguimento dos participantes até 24 meses após a Dose 2, para avaliações de segurança e eficácia contra a COVID-19. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 14 dias antes e depois da administração de uma vacina contra a gripe, para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 60 dias antes ou depois de receberem derivados sanguíneos/plasmáticos ou imunoglobulinas até ao final do estudo para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo.

A população para a análise do parâmetro primário de eficácia incluiu 36 621 participantes com idade igual ou superior a 12 anos (18 242 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 18 379 no grupo de placebo), sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda dose. Além disso, 134 participantes tinham entre 16 e 17 anos de idade (66 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 68 no grupo de placebo) e 1616 participantes tinham 75 anos de idade ou mais (804 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 812 no grupo de placebo).

Aquando da análise primária de eficácia, os participantes tinham sido seguidos para COVID-19 sintomática durante um total de 2214 pessoa-anos no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e durante um total de 2222 pessoa-anos no grupo de placebo.

Não houve diferenças clínicas significativas na eficácia global da vacina em participantes com risco de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbilidades que aumentem o risco de COVID-19 grave (p. ex., asma, índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², doença pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensão).

As informações sobre a eficácia da vacina estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infeção no período de 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias)

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *			
Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 18 198 casos n^{1b} Tempo de vigilância^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18 325 casos n^{1b} Tempo de vigilância^c (n^{2d})	Eficácia da vacina % (95% IC)^e
Todos os participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 a 64 anos de idade	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 anos de idade ou mais	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 a 74 anos de idade	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 anos de idade ou mais	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 [*Definição de caso: (pelo menos 1 de) febre, início ou agravamento de tosse, início ou agravamento de falta de ar, arrepios, início ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato, dor de garganta, diarreia ou vômitos.]

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 7 dias após receberem a última dose) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- a. N = Número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- e. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância. IC não ajustado para multiplicidade.

A eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 para a prevenção da primeira ocorrência de COVID-19 a partir do período de 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 94,6% (intervalo de confiança de 95% de 89,6% a 97,6%) em participantes com idade igual ou superior a 16 anos, com ou sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2.

Além disso, análises de subgrupos do parâmetro de eficácia primária mostraram estimativas de pontos de eficácia semelhantes entre sexos, grupos étnicos, e participantes com comorbilidades associadas a um risco elevado de COVID-19 grave.

Foram efetuadas análises da eficácia atualizadas com casos adicionais de COVID-19 confirmados acumulados durante o seguimento controlado com placebo, em ocultação, representando um período de até 6 meses após a Dose 2 na população de eficácia.

A informação atualizada de eficácia da vacina está apresentada na Tabela 6.

Tabela 6. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2* antes dos 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias) durante o período de seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 20 998 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC^e)
Todos os participantes ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 a 64 anos de idade	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 anos de idade ou mais	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 a 74 anos de idade	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 anos de idade ou mais	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de

ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

- * Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.
- N = Número de participantes no grupo especificado.
 - n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
 - Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
 - n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
 - O intervalo de confiança (IC) de 95%, bilateral, para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
 - Incluiu casos confirmados em participantes com 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19; 16 no grupo do placebo.

Na análise da eficácia atualizada, a eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da primeira ocorrência de COVID-19, 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 91,1% (IC 95% de 88,8% a 93,0%) durante o período em que as variantes Wuhan/tipo selvagem e Alfa eram as estirpes predominantes em circulação, em participantes na população de eficácia avaliável, com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Para além disso, as análises da eficácia atualizadas por subgrupo revelaram estimativas de eficácia pontuais semelhantes entre géneros, grupos étnicos, geografia e participantes com comorbilidades médicas e obesidade associadas a um elevado risco de COVID-19 grave.

Eficácia contra a COVID-19 grave

As análises da eficácia atualizadas referentes aos parâmetros de avaliação secundários de eficácia dão suporte a um benefício da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da COVID-19 grave.

Desde 13 de março de 2021, a eficácia da vacina contra a COVID-19 grave é apresentada apenas para participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 (Tabela 7), uma vez que as contagens de casos de COVID-19 em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foram as mesmas que nos participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2, tanto no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 como no do placebo.

Tabela 7. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 grave em participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2* com base na Food and Drug Administration (FDA)* após a Dose 1 ou a partir de 7 dias após a Dose 2 no seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 casos n1^a Tempo de vigilância (n2^b)	Placebo casos n1^a Tempo de vigilância (n2^b)	Eficácia da vacina % (95% IC^c)
Após a Dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dias após a Dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Doença grave por COVID-19, conforme definição da FDA, é COVID-19 confirmada e presença de pelo menos 1 dos seguintes:

- Sinais clínicos em repouso indicativos de doença sistémica grave (frequência respiratória \geq 30 ciclos

por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 batimentos por minuto, saturação de oxigênio $\leq 93\%$ com ar ambiente e ao nível do mar, ou com uma razão de pressão parcial de oxigênio no sangue arterial para fração inspirada de oxigênio < 300 mmHg);

- Falência respiratória [definida como a necessidade de oxigênio de elevado fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO)];
 - Evidência de choque (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, pressão arterial diastólica < 60 mmHg ou necessidade de vasopressores);
 - Disfunção renal, hepática ou neurológica aguda, significativa;
 - Admissão numa unidade de cuidados intensivos;
 - Morte.
- a. n_1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
 - b. n_2 = Número de participantes em risco de corresponderem ao parâmetro de avaliação.
 - c. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
 - d. Eficácia avaliada com base em toda a população (com intenção de tratar modificada) de eficácia disponível da Dose 1, a qual incluiu todos os participantes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose da intervenção em estudo.
 - e. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 vai desde a Dose 1 até ao final do período de vigilância.
 - f. Eficácia avaliada com base na população de eficácia avaliável (7 Dias), a qual incluiu todos os participantes elegíveis aleatorizados que receberam todas as doses da intervenção em estudo, conforme aleatorizados na janela predefinida, não apresentam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.
 - g. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

Eficácia e imunogenicidade em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise inicial do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (representando uma mediana da duração do seguimento de > 2 meses após a Dose 2) sem evidência de infeção prévia, não houve casos em 1005 participantes que receberam a vacina e 16 casos em 978 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 75,3; 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 18 casos em 1110 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 78,1; 100,0).

Foram realizadas análises da eficácia atualizadas com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos sem evidência de infeção prévia, não houve casos em 1 057 participantes que receberam a vacina e 28 casos em 1030 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 86,8; 100,0) durante o período em que a variante Alfa era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 30 casos em 1109 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 87,5; 100,0).

No Estudo 2, realizou-se, um mês após a segunda dose, uma análise dos títulos neutralizantes do SARS-CoV-2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes sem evidência serológica ou virológica de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até um mês após a segunda dose, comparando a resposta dos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos ($n = 190$) com a resposta dos participantes com idade entre os 16 e 25 anos ($n = 170$).

O rácio dos títulos expressos em média geométrica (GMT) entre a faixa etária dos 12 aos 15 anos e a faixa etária dos 16 aos 25 anos foi de 1,76, com um IC bilateral 95% de 1,47 a 2,10. Deste modo, o

critério de não inferioridade de 1,5 vezes foi satisfeito, uma vez que o limite inferior do IC bilateral de 95% para o rácio da média geométrica (GMR) foi de > 0,67.

Imunogenicidade em crianças com idade entre 5 e 11 (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após 2 doses

O Estudo 3 é um estudo de Fase 1/2/3, composto por uma porção aberta para identificação da dose da vacina (Fase 1) e uma porção multicêntrica, multinacional, aleatorizada, controlada por placebo salino e com ocultação do observador para determinação da eficácia (Fase 2/3) que inclui participantes com idade entre 5 e 11 anos. A maioria (94,4%) dos indivíduos vacinados aleatorizados recebeu a segunda dose 19 a 23 dias após a dose 1.

Os resultados descritivos da eficácia da vacina em crianças com idade entre 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 são apresentados na Tabela 8. Não foram observados casos de COVID-19, nem no grupo da vacina nem no grupo de placebo, nos participantes com evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Tabela 8. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2: Sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 – Fase 2/3 – População com eficácia avaliável de crianças com idade entre 5 e 11 anos

Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 em crianças com idade entre 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2*			
	Vacina de mRNA contra a COVID-19 10 µg/dose N^a=1305 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)
Crianças com idade entre 5 e 11 anos	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90.7 (67,7; 98,3)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.

Foi realizada uma análise da eficácia orientada por hipóteses pré-especificadas atualizada com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 3 em crianças com idade entre os 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia, houve 10 casos em 2703 participantes que receberam a vacina e 42 casos em 1348 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 88,2% (intervalo de confiança de 95% de 76,2; 94,7) durante o período em que a variante delta era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 12 casos nos 3018 participantes que receberam a vacina e 42 casos em 1511 participantes que receberam placebo.

Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 85,7% (intervalo de confiança de 95% de 72,4; 93,2).

No Estudo 3, uma avaliação de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra o SARS-CoV-2 um mês após a Dose 2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes demonstrou efetividade através de *immunobridging* das respostas imunitárias comparando crianças com idades entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) na Fase 2/3 do Estudo 3 com os participantes com idade entre 16 e 25 anos na Fase 2/3 do Estudo 2 sem evidência serológica ou virológica de infecção prévia por SARS-CoV-2 até um mês após a Dose 2, cumprindo os critérios de *immunobridging* predefinidos, tanto para o rácio da média geométrica (GMR) como para a diferença nas taxas de resposta serológica, definindo-se resposta serológica como a obtenção de um aumento, pelo menos, 4 vezes superior nos NT50 contra o SARS-CoV-2 desde o início do estudo (antes da Dose 1).

O GMR dos NT50 contra o SARS-CoV-2 um mês após a Dose 2 em crianças com idade entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) em comparação com a dos jovens adultos com idade entre 16 e 25 anos foi de 1,04 (IC bilateral de 95%: 0,93; 1,18). Entre os participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 até um mês após a Dose 2, 99,2% das crianças com idade entre 5 e 11 anos e 99,2% dos participantes com idade entre 16 e 25 anos apresentavam uma resposta serológica um mês após a Dose 2. A diferença nas proporções de participantes que apresentaram uma resposta serológica entre os 2 grupos etários (crianças - adulto jovem) foi de 0,0% (IC bilateral de 95%: -2,0%; 2,2%). Esta informação é apresentada na Tabela 9.

Tabela 9. Resumo do rácio da média geométrica de 50% dos títulos neutralizantes e diferença em percentagens de participantes com resposta serológica – comparação entre crianças com idade entre 5 e 11 anos (Estudo 3) e participantes com idade entre 16 a 25 anos (Estudo 2) – participantes sem evidência de infecção até 1 mês após a Dose 2 – subconjunto de *immunobridging* – Fase 2/3 – população de imunogenicidade avaliável

		Vacina de mRNA contra a COVID-19		5 a 11 anos/ 16 a 25 anos	
		10 µg/dose 5 a 11 anos N ^a =264	30 µg/dose 16 a 25 anos N ^a =253		
	Ponto temporal ^b	GMT ^c (95% IC)	GMT ^c (95% IC)	GMR ^d (95% IC ^d)	Satisfaz objetivo de <i>immunobridging</i> ^e (S/N)
Média geométrica de 50% dos títulos neutralizante ^{s^f} (GMT ^c)	1 mês após a Dose 2	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	S
	Ponto temporal ^b	n ^g (%) (95% IC ^h)	n ^g (%) (95% IC ^h)	Diferença ^o ⁱ (95% IC ^j)	Satisfaz objetivo de <i>immunobridging</i> ^k (S/N)
Taxa de resposta serológica (%) para 50% dos títulos neutralizante ^{s^f}	1 mês após a Dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	S

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NAAT

= teste de amplificação de ácido nucleico; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave -; S/N = sim/não

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (colheita de sangue até 1 mês após a Dose 2) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 (ou seja, anticorpos com N ligante [soro] negativos na visita da Dose 1 e 1 mês após a Dose 2, vírus SARS-CoV-2 não detectado por NAAT [exsudado nasal] nas Visitas da Dose 1 e 2 e com NAAT [exsudado nasal] negativo em qualquer visita não programada no período até 1 mês após a colheita de sangue da Dose 2) e que não tinha história clínica de COVID-19.

Nota: A resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo (antes da Dose 1). Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado $\geq 4 \times$ LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados antes da vacinação e um mês após a Dose 2. Estes valores são também os denominadores utilizados nos cálculos percentuais das taxas de resposta serológica.
- Calendário especificado no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- GMT e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados do ensaio inferiores ao LLOQ foram definidos para $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando a diferença média dos logaritmos dos títulos (idade entre 5 e 11 anos menos idade entre 16 e 25 anos) e o IC correspondente (com base na distribuição *t* de Student).
- É declarado *immunobridging* baseada no GMT se o limite inferior do IC bilateral de 95% para o GMR for superior a 0,67 e a estimativa de ponto do GMR for $\geq 0,8$.
- Os NT50 contra o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus repórter fluorescente derivado da estirpe USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra de NT50 é definida como a diluição recíproca do soro em que 50% do vírus é neutralizado.
- n = Número de participantes com resposta serológica baseada nos NT50 um mês após a Dose 2.
- IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.
- Diferença nas proporções, expressa em porcentagem (idade entre 5 e 11 anos menos idade entre 16 e 25 anos).
- IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen para a diferença de proporções, expressa em porcentagem.
- É declarado *immunobridging* baseada na taxa de resposta serológica se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença de resposta serológica for superior a -10,0%.

Imunogenicidade em crianças com idade entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após uma dose de reforço

Foi administrada uma dose de reforço de Comirnaty a 401 participantes selecionados aleatoriamente no Estudo 3. A efetividade de uma dose de reforço na faixa etária dos 5 aos 11 anos foi deduzida a partir da imunogenicidade. A respetiva imunogenicidade foi avaliada através dos NT50 contra a estirpe de referência do SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). As análises dos NT50 1 mês a dose de reforço comparativamente a antes da dose de reforço demonstrou um aumento substancial dos GMT em indivíduos dos 5 aos 11 anos de idade sem evidências serológicas ou virológicas de infecção anterior pelo SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 2 e a dose de reforço. Esta análise está resumida na Tabela 10.

Tabela 10. Resumo da média geométrica dos títulos – NT50 – participantes sem evidências de infecção – Fase 2/3 – conjunto de imunogenicidade – idade entre 5 e 11 anos – população de imunogenicidade avaliável

	Ponto temporal da colheita ^a		1 mês após a dose de reforço/ 1 mês após a Dose 2
	1 mês após a dose de reforço (n ^b =67)	1 mês após a Dose 2 (n ^b =96)	
Ensaio	GMT ^c (IC 95% ^c)	GMT ^c (IC 95% ^c)	GMR ^d (IC 95% ^d)
Ensaio de neutralização do	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253;9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

SARS-CoV-2 - NT50 (título)			
-------------------------------	--	--	--

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- Calendário especificado no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado no referido ponto tempo de dose/colheita.
- GMT e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados do ensaio inferiores ao LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando a diferença média dos logaritmos dos títulos (1 mês após a dose de reforço menos 1 mês após a Dose 2) e o IC correspondente (com base na distribuição *t* de Student).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Comirnaty em todos os subgrupos da população pediátrica para a prevenção da COVID-19 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento.

Toxicidade geral

Os ratos que receberam Comirnaty por via intramuscular (3 doses humanas totais uma vez por semana, gerando níveis relativamente superiores nos ratos devido às diferenças de peso corporal) demonstraram algum edema e eritema no local de injeção e aumento dos leucócitos (incluindo basófilos e eosinófilos) o que é consistente com uma resposta inflamatória, bem como vacuolização dos hepatócitos na tríade portal sem evidência de lesão hepática. Todos os efeitos foram reversíveis.

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade nem de carcinogenicidade. Não se espera que os componentes da vacina (lípidos e mRNA) tenham potencial genotóxico.

Toxicidade reprodutiva

A toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento foram investigadas em ratos num estudo combinado de fertilidade e de toxicidade para o desenvolvimento em que os ratos-fêmea receberam Comirnaty por via intramuscular antes do acasalamento e durante a gestação (tendo recebido 4 doses humanas completas, que geram níveis relativamente superiores nos ratos devido a diferenças de peso corporal, entre o dia 21 antes do acasalamento e o dia 20 de gestação). As respostas de anticorpos neutralizantes do vírus SARS-CoV-2 estiveram presentes em fêmeas desde antes do acasalamento até ao final do estudo, no dia 21 pós-natal, bem como nos fetos e na ninhada. Não houve efeitos relacionados com a vacinação na fertilidade feminina, na gravidez, ou no desenvolvimento embrionário-fetal ou no desenvolvimento da ninhada. Não existem dados sobre Comirnaty relativamente à transferência transplacentária da vacina ou excreção no leite.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)

1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)

Colesterol

Sacarose

Trometamol

Cloridrato de trometamol

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto aqueles indicados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

Frasco para injetáveis congelado

18 meses se conservado a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após a receção

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 4 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frasco para injetáveis descongelado

10 semanas de conservação e transporte a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 18 meses.

- Ao mover a vacina para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, o prazo de validade atualizado tem de ser escrito na embalagem exterior e a vacina deve ser utilizada ou eliminada até ao prazo de validade atualizado. O prazo de validade original deve ser riscado.
- Se a vacina for recebida a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, deve ser conservada a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Verifique se o prazo de validade na embalagem exterior foi atualizado para refletir o prazo de validade em refrigeração e se o prazo de validade original foi riscado.

Antes da utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados por um período de até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.

Gestão dos desvios de temperatura durante a conservação em refrigeração

Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis por abrir permanece estável durante um período máximo de:

- 10 semanas quando conservado a temperaturas entre -2 °C e 2 °C e durante o período de conservação de 10 semanas a temperaturas entre 2 °C e 8 °C.
- Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis pode ser conservado durante um

total de 24 horas a temperaturas entre 8 °C e 30 °C, incluindo as primeiras 12 horas após a primeira punção

Esta informação destina-se a orientar os profissionais de saúde apenas em caso de desvios temporários de temperatura.

Medicamento diluído

A estabilidade química e física foi demonstrada durante 12 horas a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C após diluição com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), incluindo até 6 horas para o tempo de transporte. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar num congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Durante a conservação, minimizar a exposição à luz ambiente e evitar a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta.

Condições de conservação do medicamento após descongelamento e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1,3 ml de concentrado para dispersão num frasco para injetáveis multidose transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha (borracha de bromobutilo sintética) e tampa laranja de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio. Cada frasco para injetáveis contém 10 doses, ver secção 6.6.

Embalagens: 10 frascos para injetáveis

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico laranja** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 microgramas)/dose dispersão injetável** (crianças com idade entre 5 e 11 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes de utilizar.
- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um período máximo de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Diluição

- Aguarde que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente e inverta suavemente o frasco para injetáveis 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas e opacas de cor branca a esbranquiçada.
- A vacina descongelada tem de ser diluída no frasco para injetáveis de origem com **1,3 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)**, utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 e técnica assética.
- Iguale a pressão do frasco para injetáveis antes de retirar a agulha da rolha de borracha do frasco para injetáveis, retirando 1,3 ml de ar para dentro da seringa de diluição vazia.
- Inverta suavemente 10 vezes a dispersão diluída. Não agite.
- A vacina diluída tem de apresentar-se como uma dispersão de cor branca a esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Os frascos para injetáveis diluídos devem ser marcados com a **data e hora de eliminação** apropriadas.
- **Após a diluição**, conservar entre 2 °C a 30 °C e utilizar num período de **12 horas**.
- Não congelar nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

Preparação das doses de 0,2 ml

- Após a diluição, o frasco para injetáveis contém 2,6 ml, a partir dos quais é possível extrair 10 doses de 0,2 ml.
- Utilizando uma técnica assética, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antissética de utilização única.
- Retire 0,2 ml de Comirnaty Omicron XBB.1.5 para crianças com idade entre 5 e 11 anos. Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair dez doses de um único frasco para injetáveis.
- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a diluição.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1528/021

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de dezembro de 2020

Data da última renovação: 10 de outubro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramas/dose dispersão injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Frasco para injetáveis de dose única ou multidose com uma tampa azul. Não diluir antes da utilização.

Um frasco para injetáveis de dose única contém 1 dose de 0,3 ml, ver secções 4.2 e 6.6.

Um frasco para injetáveis multidose (2,25 ml) contém 6 doses de 0,3 ml, ver secções 4.2 e 6.6.

Uma dose (0,3 ml) contém 10 microgramas de raxtozinamerano, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado, incorporados em nanopartículas lipídicas).

Raxtozinamerano é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão injetável.

A vacina é uma dispersão congelada transparente a ligeiramente opalescente (pH: 6,9 – 7,9).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramas/dose dispersão injetável é indicado para a imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em crianças entre 5 e 11 anos de idade.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramas/dose dispersão injetável é administrado por via intramuscular como uma dose única de 0,3 ml para crianças com idade entre os 5 e 11 anos, independentemente do estado de vacinação anterior contra a COVID-19 (ver secções 4.4 e 5.1).

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Gravemente imunocomprometidos com idade igual ou superior a 5 anos

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos, de acordo com as recomendações nacionais (ver secção 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramas/dose deve ser utilizado apenas para crianças com idade entre os 5 e 11 anos.

População pediátrica

Existem formulações pediátricas disponíveis para lactentes e crianças entre os 6 meses e 4 anos de idade. Para mais informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de outras formulações.

A segurança e eficácia da vacina em lactentes com menos de 6 meses de idade não foram ainda estabelecidas.

Modo de administração

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramas/dose dispersão injetável deve ser administrado por via intramuscular (ver secção 6.6). Não diluir antes da utilização.

O local preferencial é o músculo deltoide no braço.

Não injete a vacina por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

A vacina não deve ser misturada na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.

Para precauções antes da administração da vacina, ver a secção 4.4.

Para instruções de descongelamento, manuseamento e eliminação da vacina, ver a secção 6.6.

Frascos para injetáveis de dose única

Os frascos para injetáveis de dose única de Comirnaty Omicron XBB.1.5 contêm 1 dose de 0,3 ml de vacina.

- Retire uma única dose de 0,3 ml de Comirnaty Omicron XBB.1.5.
- Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Não junte o excesso de vacina de vários frascos para injetáveis.

Frascos para injetáveis multidose

Os frascos para injetáveis multidose de Comirnaty Omicron XBB.1.5 contêm 6 doses de 0,3 ml de vacina. Para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis, devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis. Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Não junte o excesso de vacina de vários frascos para injetáveis.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados acontecimentos de anafilaxia. Deve estar imediatamente disponível tratamento médico e supervisão na eventualidade de uma reação anafilática após a administração da vacina.

Recomenda-se uma observação atenta durante, pelo menos, 15 minutos após a vacinação. Não deve administrar-se uma dose subsequente da vacina a indivíduos que apresentaram anafilaxia aquando da dose anterior de Comirnaty.

Miocardite e pericardite

Existe um risco acrescido de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty. Estas doenças podem desenvolver-se em apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino (ver secção 4.8). Os dados disponíveis indicam que a maior parte dos casos recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais.

Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de miocardite e pericardite. Os indivíduos vacinados (incluindo pais ou cuidadores) devem ser instruídos a procurar assistência médica imediata caso desenvolvam sintomas indicativos de miocardite ou pericardite, tais como dor no peito (aguda e persistente), falta de ar ou palpitações após a vacinação.

Os profissionais de saúde devem consultar orientações disponíveis e/ou especialistas nesta área para diagnosticar e tratar esta doença.

Reações relacionadas com ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reação vasovagal (síncope), hiperventilação, ou reações relacionadas com stress (p. ex., tonturas, palpitações, aumento da frequência cardíaca, alterações na tensão arterial, parestesia, hipostesia e sudação), associadas ao processo de vacinação em si. As reações relacionadas com stress são temporárias e resolvem-se por si. Os indivíduos devem ser aconselhados a comunicarem quaisquer sintomas à pessoa que administra a vacina para sua avaliação. É importante que sejam tomadas precauções para evitar lesões causadas por desmaio.

Comorbilidades

A vacinação deve ser adiada em indivíduos que apresentem doença febril aguda grave ou infeção aguda. A presença de uma infeção ligeira e/ou febre baixa não deve causar o adiamento da vacinação.

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

Tal como em outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos que estejam a receber tratamento anticoagulante ou que apresentem trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação (tal como hemofilia) dado que pode ocorrer hemorragia ou hematoma após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia e a segurança da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles a receber tratamento imunossupressor. A eficácia de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode ser inferior em indivíduos imunocomprometidos.

Duração da proteção

Desconhece-se a duração da proteção proporcionada pela vacina, estando esta ainda a ser determinada por ensaios clínicos em curso.

Limitações da efetividade da vacina

Tal como em qualquer vacina, é possível que a vacinação com Comirnaty Omicron XBB.1.5 não proteja todos os indivíduos que recebam a vacina. É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos até 7 dias após a sua vacinação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A administração concomitante de Comirnaty Omicron XBB.1.5 com outras vacinas não foi estudada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante a gravidez.

Contudo, uma grande quantidade de dados observacionais provenientes de mulheres grávidas vacinadas com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou um aumento de resultados adversos na gravidez. Embora os dados sobre os resultados de gravidez após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam atualmente limitados, não se observou qualquer aumento do risco de aborto espontâneo. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Com base em dados disponíveis com outras variantes da vacina, Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante a amamentação.

Contudo, não se prevêem efeitos sobre o recém-nascido/bebé amamentado, uma vez que a exposição sistémica da mulher que amamenta à vacina é negligenciável. Os dados observacionais provenientes de mulheres que amamentaram após a vacinação com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente não demonstraram risco de efeitos adversos nos recém-nascidos/bebés amamentados. Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos com animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

Os efeitos de Comirnaty Omicron XBB.1.5 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Comirnaty Omicron XBB.1.5 foi deduzida a partir de dados da segurança de vacinas Comirnaty anteriores.

Comirnaty

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos de idade (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após 2 doses

No Estudo 3, um total de 3109 crianças com idade entre os 5 a 11 anos receberam, pelo menos, uma dose da vacina Comirnaty 10 µg aprovada inicialmente e um total de 1538 crianças com idade entre os 5 e 11 anos receberam placebo. No momento da análise da Fase 2/3 do Estudo 3 com dados até à data de *cut-off* de 20 de maio de 2022, 2206 crianças (1481 receberam Comirnaty 10 µg e 725 receberam placebo) foram acompanhadas durante ≥ 4 meses após a segunda dose no período de seguimento controlado por placebo em ocultação. A avaliação da segurança no Estudo 3 está em curso.

O perfil global de segurança de Comirnaty em participantes com idade entre os 5 e 11 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes em crianças com idade entre os 5 e 11 anos após terem recebido 2 doses foram dor no local de injeção ($> 80\%$), fadiga ($> 50\%$), cefaleia ($> 30\%$), rubor e tumefação no local de injeção ($\geq 20\%$), mialgia, arrepios e diarreia ($> 10\%$).

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após a dose de reforço

Num subconjunto do Estudo 3, um total de 401 crianças com idade entre os 5 e 11 anos receberam uma dose de reforço de Comirnaty 10 µg, pelo menos, 5 meses (intervalo de 5 a 9 meses) após completarem o esquema primário. A análise do subconjunto da Fase 2/3 do Estudo 3 baseia-se em dados até à data de *cutoff* de 22 de março de 2022 (mediana do tempo de seguimento de 1,3 meses).

O perfil global de segurança para a dose de reforço foi semelhante ao observado após o esquema primário. As reações adversas mais frequentes em crianças com idade entre os 5 e 11 anos foram dor no local de injeção ($> 70\%$), fadiga ($> 40\%$), cefaleia ($> 30\%$), mialgia, arrepios, rubor e tumefação no local de injeção ($> 10\%$).

Adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise do seguimento da segurança de longa duração do Estudo 2, 2260 adolescentes (1131 que receberam Comirnaty e 1129 que receberam placebo) tinham entre 12 e 15 anos de idade. Destes, 1559 adolescentes (786 que receberam Comirnaty e 773 que receberam placebo) foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose.

O perfil global de segurança de Comirnaty em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes nos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que receberam 2 doses, foram: dor no local da injeção ($> 90\%$), fadiga e cefaleia ($> 70\%$), mialgia e arrepios ($> 40\%$), artralgia e pirexia ($> 20\%$).

Participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

No Estudo 2, um total de 22 026 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam, pelo menos, 1 dose de Comirnaty 30 µg e um total de 22 021 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam placebo (incluindo 138 e 145 adolescentes com 16 e 17 anos de idade nos grupos da vacina e de placebo, respetivamente). Um total de 20 519 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam 2 doses de Comirnaty.

No momento da análise do Estudo 2, com data de fecho de dados de 13 de março de 2021 para o período de seguimento controlado com placebo, em ocultação, até às datas de desocultação dos participantes, um total de 25 651 (58,2%) participantes (13 031 participantes que receberam

Comirnaty e 12 620 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 16 anos, foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose. Esta análise incluiu um total de 15 111 participantes (7704 participantes que receberam Comirnaty e 7407 participantes que receberam placebo) com idade entre os 16 e os 55 anos, e um total de 10 540 participantes (5327 participantes que receberam Comirnaty e 5213 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 56 anos.

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam 2 doses, foram dor no local de injeção ($>80\%$), fadiga ($>60\%$), cefaleias ($>50\%$), mialgia ($>40\%$), arrepios ($>30\%$), artralgia ($>20\%$), pirexia e tumefação no local de injeção ($>10\%$). Geralmente, foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação. Uma frequência ligeiramente inferior de reatogenicidade foi associada à idade mais avançada.

O perfil de segurança em 545 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam Comirnaty e que eram seropositivos para o vírus SARS-CoV-2 no início do estudo foi semelhante ao observado na população em geral.

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após a dose de reforço

Um subconjunto de participantes do Estudo 2 de Fase 2/3, com 306 adultos, com idade entre os 18 e 55 anos, que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty, aproximadamente, 6 meses (intervalo de 4,8 a 8,0 meses) depois de receberem a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 8,3 meses (intervalo de 1,1 a 8,5 meses) e 301 participantes foram seguidos durante ≥ 6 meses após a dose de reforço até à data de *cutoff* dos dados (22 de novembro de 2021).

O perfil global de segurança da dose de reforço foi semelhante ao que foi observado após 2 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade entre os 18 e 55 anos foram dor no local de injeção ($> 80\%$), fadiga ($> 60\%$), cefaleia ($> 40\%$), mialgia ($> 30\%$), arrepios e artralgia ($> 20\%$).

No Estudo 4, um estudo controlado por placebo sobre a dose de reforço, participantes com idade igual ou superior a 16 anos do Estudo 2 receberam uma dose de reforço de Comirnaty (5081 participantes), ou placebo (5044 participantes), pelo menos, 6 meses após a segunda dose de Comirnaty. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 2,8 meses (intervalo de 0,3 a 7,5 meses) após a dose de reforço no período de seguimento em ocultação controlado por placebo até à data de fecho de dados (8 de fevereiro de 2022). Destes, 1281 participantes (895 com Comirnaty e 386 com placebo) foram seguidos durante ≥ 4 meses após a dose de reforço de Comirnaty. Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Um subconjunto de participantes do estudo 2 de Fase 2/3 composto por 825 adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty cerca de 11,2 meses (intervalo de 6,3 a 20,1 meses) após terem recebido a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 9,5 meses (intervalo de 1,5 a 10,7 meses) com base em dados até à data de *cutoff* (3 de novembro de 2022). Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Dose de reforço após o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada

Não foram identificadas quaisquer questões novas de segurança em 5 estudos independentes sobre a utilização de uma dose de reforço de Comirnaty em indivíduos que tinham completado o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada (dose de reforço heteróloga).

Comirnaty adaptada para a Ómicron

Crianças entre 5 e 11 anos de idade (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após o reforço (quarta dose)

Num subconjunto do estudo 6 (Fase 3), 113 participantes entre 5 e 11 anos de idade que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 a 8,5 meses após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tiveram uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,6 meses.

O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 foi semelhante ao observado após 3 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes entre 5 e 11 anos de idade foram dor no local de injeção (> 60%), fadiga (> 40%), cefaleias (> 20%) e mialgia (> 10%).

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após uma dose de reforço de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quarta dose)

Num subconjunto do estudo 5 (Fase 2/3), 107 participantes dos 12 aos 17 anos de idade, 313 participantes dos 18 aos 55 anos de idade e 306 participantes com idade igual ou superior a 56 anos que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) 5,4 a 16,9 meses após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tiveram uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,5 meses.

O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 foi semelhante ao observado após 3 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 12 anos foram dor no local de injeção (> 60%), fadiga (> 50%), cefaleias (> 40%), mialgia (> 20%), arrepios (> 10%) e artralgia (> 10%).

Lista tabelada de reações adversas em estudos clínicos de Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e experiência pós-comercialização de Comirnaty em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão indicadas em baixo de acordo com as seguintes categorias de frequência: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10\ 000$), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e experiência pós-comercialização de Comirnaty em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Linfadenopatia ^a
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Reações de hipersensibilidade (p. ex., erupção cutânea, prurido, urticária ^b , angioedema ^b)
	Desconhecido	Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Tonturas ^d ; letargia
	Raros	Paralisia facial periférica aguda ^c
	Desconhecido	Parestesia ^d ; hipostesia ^d
Cardiopatias	Muito raros	Miocardite ^d ; pericardite ^d
Afeções gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia ^d
	Frequentes	Náuseas; vômitos ^d

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Hiperidrose; suores noturnos
	Desconhecido	Eritema multiforme ^d
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia; mialgia
	Pouco frequentes	Dor nas extremidades ^e
Doenças do sistema reprodutor e da mama	Desconhecido	Fluxo menstrual abundante ⁱ
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor no local de injeção; fadiga; arrepios; pirexia ^f ; tumefação no local de injeção
	Frequentes	Rubor no local de injeção ^h
	Pouco frequentes	Astenia; mal-estar geral; prurido no local de injeção
	Desconhecido	Edema extenso do membro vacinado ^d ; edema facial ^g

- Em participantes com idade igual ou superior a 5 anos, foi observada uma frequência superior de linfadenopatia após uma dose de reforço ($\leq 2,8\%$) do que após doses primárias ($\leq 0,9\%$) da vacina.
- A categoria de frequência para urticária e angioedema foi raras.
- Durante o período de seguimento de segurança do ensaio clínico e até 14 de novembro de 2020, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda no grupo de placebo.
- Reação adversa determinada após a autorização.
- Refere-se ao braço vacinado.
- Observou-se uma maior frequência de pirexia após a segunda dose em comparação com a primeira dose.
- Na fase de pós-comercialização foi notificado edema facial em pessoas vacinadas com história de preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis.
- Ocorreu vermelhidão no local de injeção com uma maior frequência (muito frequente) em crianças entre 5 e 11 anos de idade.
- A maioria dos casos parece de natureza não grave e temporária.

Descrição de reações adversas selecionadas

Miocardite e pericardite

O risco acrescido de miocardite após a vacinação com Comirnaty é mais elevado em jovens do sexo masculino (ver secção 4.4).

Dois grandes estudos farmacoepidemiológicos europeus avaliaram o risco acrescido em jovens do sexo masculino após a segunda dose de Comirnaty. Um estudo demonstrou que, num período de 7 dias após a segunda dose, ocorreram cerca de mais 0,265 (IC de 95%: 0,255 - 0,275) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 12 e os 29 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas. Noutro estudo, num período de 28 dias após a segunda dose, registaram-se mais 0,56 (IC de 95%: 0,37 - 0,74) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 16 e os 24 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas.

Dados limitados indicam que o risco de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty em crianças com idade entre os 5 e 11 anos parece ser inferior do que entre os 12 e os 17 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e que incluam o número de lote se disponível.

4.9 Sobredosagem

Estão disponíveis dados sobre a sobredosagem de 52 participantes incluídos no ensaio clínico que, devido a um erro na diluição, receberam 58 microgramas de Comirnaty. Os indivíduos vacinados não apresentaram qualquer aumento na reatogenicidade ou reações adversas.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização dos sinais vitais e o possível tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas virais, código ATC: J07BN01

Mecanismo de ação

O RNA mensageiro com nucleósido modificado em Comirnaty está formulado em nanopartículas lipídicas, permitindo que o RNA não replicante entre nas células hospedeiras, com consequente expressão transitória direta do antígeno S do vírus SARS-CoV-2. O mRNA codifica a proteína S (*Spike*) integral ligada à membrana, com duas mutações pontuais na hélice central. A mutação destes dois aminoácidos para a prolina bloqueia a proteína S (*Spike*) numa conformação pré-fusão antígenicamente preferida. A vacina induz respostas de imunidade mediada por células e anticorpos neutralizantes contra o antígeno S (*Spike*), o que pode contribuir para a proteção contra a COVID-19.

Eficácia

Comirnaty adaptada para a Ómicron

Imunogenicidade em crianças entre 5 e 11 anos de idade (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após o reforço (quarta dose)

Numa análise de um subconjunto do estudo 6, 103 participantes entre 5 e 11 anos de idade que tinham recebido anteriormente um esquema primário com 2 doses e uma dose de reforço com Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Os resultados incluem dados de imunogenicidade de um subconjunto comparador de participantes entre 5 e 11 anos de idade do estudo 3 que receberam 3 doses de Comirnaty. Em participantes entre 5 e 11 anos de idade que receberam uma quarta dose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e em participantes entre 5 e 11 anos de idade que receberam uma terceira dose de Comirnaty, 57,3% e 58,4% eram positivos para SARS-CoV-2 no início do estudo, respetivamente.

A resposta imune 1 mês após uma dose de reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 provocou títulos neutralizantes específicos para Omicron BA.4/BA.5 em geral semelhantes comparado com os títulos no grupo comparador que receberam 3 doses de Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 também provocou títulos semelhantes específicos para a estirpe de referência comparado com os títulos no grupo comparador.

Os resultados de imunogenicidade da vacina após uma dose de reforço em participantes entre 5 e 11 anos de idade são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Estudo 6 – Rácio da média geométrica e média geométrica dos títulos – participantes com ou sem evidência de infecção – 5 a 11 anos de idade – população de imunogenicidade avaliável

Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Ponto temporal da colheita ^a	Grupo de vacina (conforme atribuído/aleatorizado)				
		Estudo 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg Dose 4 e 1 mês após a dose 4		Estudo 3 Comirnaty 10 µg Dose 3 e 1 mês após a dose 3		Estudo 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	GMR ^d (IC 95% ^d)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^e	Pré-vacinação	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mês	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^e	Pré-vacinação	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,7; 1658,2)	-
	1 mês	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; MQ = mínimos quadrados; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- Tempos especificados no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Os GMR e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação da diferença das médias dos MQ e dos IC correspondentes, com base na análise de títulos neutralizantes transformados logaritmicamente utilizando um modelo de regressão linear com termos de títulos neutralizantes no início do estudo transformados logaritmicamente, estado da infecção após o início do estudo e os grupos de vacina como covariáveis.
- Os NT50 para o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.5).

Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após o reforço (quarta dose)

Numa análise de um subconjunto do estudo 5, 105 participantes dos 12 aos 17 anos de idade, 297 participantes dos 18 aos 55 anos de idade e 286 participantes com idade igual ou superior a 56 anos que tinham recebido anteriormente um esquema primário com 2 doses e uma dose de reforço com Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Nos participantes dos 12 aos 17 anos de idade, dos 18 aos 55 anos de idade e com idade igual ou superior a 56 anos, 75,2%, 71,7% e 61,5% eram positivos para o SARS-CoV-2 no início do estudo, respetivamente.

As análises de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra a Ómicron BA.4-5 e contra a estirpe de referência entre os participantes com idade igual ou superior a 56 anos que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no estudo 5 comparativamente a um subconjunto de participantes do estudo 4 que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty demonstraram a superioridade de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 em relação a Comirnaty, com base no rácio da média geométrica (GMR) e não inferioridade com base na diferença nas taxas de resposta serológica, no que diz respeito à resposta anti-Ómicron BA.4-5 e não inferioridade da resposta imune anti-estirpe de referência com base no GMR (Tabela 3).

As análises de NT50 contra a Ómicron BA.4-5 entre participantes dos 18 aos 55 anos de idade comparativamente a participantes com idade igual ou superior a 56 anos que receberam um reforço

(quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no estudo 5 demonstraram a não inferioridade da resposta anti-Ómicron BA.4-5 entre os participantes dos 18 aos 55 anos de idade comparativamente aos participantes com idade igual ou superior a 56 anos, tanto para o GMR como para a diferença nas taxas de resposta serológica (Tabela 3).

O estudo também avaliou o nível de NT50 da resposta anti-Ómicron BA.4-5 SARS-CoV-2 e anti-estirpes de referência pré-vacinação e 1 mês após a vacinação em participantes que receberam um reforço (quarta dose) (Tabela 4).

Tabela 3. GMTs contra o SARS-CoV-2 (NT50) e diferença nas percentagens de participantes com resposta serológica 1 mês após o esquema de vacinação – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 do estudo 5 e Comirnaty do subconjunto do estudo 4 – participantes com ou sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 – população de imunogenicidade avaliável

GMTs contra o SARS-CoV-2 (NT50) 1 mês após o esquema de vacinação								
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Estudo 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Subconjunto do estudo 4 Comirnaty		Comparação entre grupos etários	Comparação entre grupos de vacina
	Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais		56 anos de idade ou mais		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Dos 18 aos 55 anos/≥ 56 anos de idade	≥ 56 anos de idade Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^a	GMT ^b (IC 95% ^b)	n ^a	GMT ^b (IC 95% ^b)	GMR ^c (IC 95% ^c)	GMR ^c (IC 95% ^c)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Estirpe de referência – NT50 (título) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Diferença na percentagem de participantes com resposta serológica 1 mês após o esquema de vacinação								
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Subconjunto do estudo 4 Comirnaty		Comparação entre grupos etários	Comparação entre grupos de vacina ≥ 56 anos de idade
	Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais		56 anos de idade ou mais		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Dos 18 aos 55 anos/≥ 56 anos de idade	≥ 56 anos de idade Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^l)	Diferença ^k (IC 95% ^l)	Diferença ^k (IC 95% ^l)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; MQ = mínimos quadrados; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

Nota: a resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo. Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado $\geq 4 \times$ LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times$ LLOQ.
- Os GMR e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação da diferença das médias dos MQ e dos IC correspondentes, com base na análise de títulos neutralizantes transformados logaritmicamente utilizando um modelo de regressão linear com termos de título neutralizante (escala log) no início do estudo e grupo de vacina e grupo etário.
- Os NT50 para o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e a Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.5).
- É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 0,67.
- É declarada superioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 1.
- É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 0,67 e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,80$.
- N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal pré-vacinação e no referido ponto temporal de colheita. Este valor é o denominador para o cálculo da percentagem.
- n = Número de participantes com resposta serológica para o referido ensaio no referido ponto temporal de colheita.
- IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.
- Diferença nas proporções, expressa em percentagem.
- IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por categoria de título neutralizante no início do estudo ($<$ mediana, \geq mediana) para a diferença entre proporções. A mediana dos títulos neutralizantes no início do estudo foi calculada nos dados agrupados em 2 grupos de comparador.
- É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença das percentagens de participantes com resposta serológica é $>$ -10%.
- É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença das percentagens de participantes com resposta serológica é $>$ -5%.

Tabela 4. Média geométrica dos títulos – subconjuntos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 do estudo 5 – antes de e 1 mês após reforço (quarta dose) – participantes com idade igual ou superior a 12 anos – com ou sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 – população de imunogenicidade avaliável

Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Ponto temporal da colheita ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Dos 12 aos 17 anos de idade		Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais	
		n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	Pré-vacinação	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mês	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	Pré-vacinação	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mês	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; MQ = mínimos quadrados; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- Tempos especificados no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no

- referido ponto temporal de colheita.
- c. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
 - d. Os NT50 para o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e a Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.4-5).

Comirnaty

Estudo 2 é um estudo de Fase 1/2/3 multicêntrico, multinacional, aleatorizado, controlado por placebo, com ocultação do observador, para seleção de vacina-candidata, e determinação da dose e eficácia com participantes de idade igual ou superior a 12 anos. A aleatorização foi estratificada por idade: 12 a 15 anos de idade, 16 a 55 anos de idade, ou idade igual ou superior a 56 anos, com um mínimo de 40% dos participantes no estrato ≥ 56 anos. O estudo excluiu participantes imunocomprometidos e que tinham diagnóstico clínico ou microbiológico prévio de COVID-19. Foram incluídos participantes com doença preexistente estável, definida como doença que não necessitou de alteração significativa no tratamento ou hospitalização por agravamento da doença durante as 6 semanas anteriores à inclusão, bem como participantes com infecção estável conhecida com o vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite C (VHC) ou vírus da hepatite B (VHB).

Eficácia em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

Na Fase 2/3 do Estudo 2, com base nos dados acumulados até 14 de novembro de 2020, foram aleatorizados aproximadamente 44 000 participantes num rácio 1:1 para receber 2 doses da vacina aprovada inicialmente de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. As análises de eficácia incluíram participantes que tinham recebido a segunda dose no prazo de 19 a 42 dias após a primeira administração. A maioria (93,1%) dos indivíduos vacinados receberam a segunda dose 19 a 23 dias após a primeira dose. Está previsto o seguimento dos participantes até 24 meses após a Dose 2, para avaliações de segurança e eficácia contra a COVID-19. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 14 dias antes e depois da administração de uma vacina contra a gripe, para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 60 dias antes ou depois de receberem derivados sanguíneos/plasmáticos ou imunoglobulinas até ao final do estudo para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo.

A população para a análise do parâmetro primário de eficácia incluiu 36 621 participantes com idade igual ou superior a 12 anos (18 242 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 18 379 no grupo de placebo), sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda dose. Além disso, 134 participantes tinham entre 16 e 17 anos de idade (66 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 68 no grupo de placebo) e 1616 participantes tinham 75 anos de idade ou mais (804 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 812 no grupo de placebo).

Aquando da análise primária de eficácia, os participantes tinham sido seguidos para COVID-19 sintomática durante um total de 2214 pessoa-anos no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e durante um total de 2222 pessoa-anos no grupo de placebo.

Não houve diferenças clínicas significativas na eficácia global da vacina em participantes com risco de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbilidades que aumentem o risco de COVID-19 grave (p. ex., asma, índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², doença pulmonar crónica, diabetes *mellitus*, hipertensão).

As informações sobre a eficácia da vacina estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção no período de 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias)

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *			
Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 18 198 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)^e
Todos os participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 a 64 anos de idade	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 anos de idade ou mais	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 a 74 anos de idade	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 anos de idade ou mais	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 [*Definição de caso: (pelo menos 1 de) febre, início ou agravamento de tosse, início ou agravamento de falta de ar, arrepios, início ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato, dor de garganta, diarreia ou vômitos.]

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 7 dias após receberem a última dose) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- a. N = Número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- e. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância. IC não ajustado para multiplicidade.

A eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 para a prevenção da primeira ocorrência de COVID-19 a partir do período de 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 94,6% (intervalo de confiança de 95% de 89,6% a 97,6%) em participantes com idade igual ou superior a 16 anos, com ou sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2.

Além disso, análises de subgrupos do parâmetro de eficácia primária mostraram estimativas de pontos de eficácia semelhantes entre sexos, grupos étnicos, e participantes com comorbilidades associadas a um risco elevado de COVID-19 grave.

Foram efetuadas análises da eficácia atualizadas com casos adicionais de COVID-19 confirmados acumulados durante o seguimento controlado com placebo, em ocultação, representando um período de até 6 meses após a Dose 2 na população de eficácia.

A informação atualizada de eficácia da vacina está apresentada na Tabela 6.

Tabela 6. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2* antes dos 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias) durante o período de seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 20 998 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC^e)
Todos os participantes ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 a 64 anos de idade	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 anos de idade ou mais	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 a 74 anos de idade	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 anos de idade ou mais	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) de 95%, bilateral, para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- Incluiu casos confirmados em participantes com 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19; 16 no grupo do placebo.

Na análise da eficácia atualizada, a eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da primeira ocorrência de COVID-19, 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 91,1% (IC 95% de 88,8% a 93,0%) durante o período em que as variantes Wuhan/tipo selvagem e Alfa eram as estirpes predominantes em circulação, em participantes na população de eficácia avaliável, com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Para além disso, as análises da eficácia atualizadas por subgrupo revelaram estimativas de eficácia pontuais semelhantes entre géneros, grupos étnicos, geografia e participantes com comorbilidades médicas e obesidade associadas a um elevado risco de COVID-19 grave.

Eficácia contra a COVID-19 grave

As análises da eficácia atualizadas referentes aos parâmetros de avaliação secundários de eficácia dão suporte a um benefício da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da COVID-19 grave.

Desde 13 de março de 2021, a eficácia da vacina contra a COVID-19 grave é apresentada apenas para participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 (Tabela 7), uma vez que as contagens de casos de COVID-19 em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foram as mesmas que nos

participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2, tanto no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 como no do placebo.

Tabela 7. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 grave em participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2* com base na *Food and Drug Administration* (FDA)* após a Dose 1 ou a partir de 7 dias após a Dose 2 no seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 casos n1 ^a Tempo de vigilância (n2 ^b)	Placebo casos n1 ^a Tempo de vigilância (n2 ^b)	Eficácia da vacina % (95% IC ^c)
Após a Dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dias após a Dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Doença grave por COVID-19, conforme definição da FDA, é COVID-19 confirmada e presença de, pelo menos, 1 dos seguintes:

- Sinais clínicos em repouso indicativos de doença sistémica grave (frequência respiratória ≥ 30 ciclos por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 batimentos por minuto, saturação de oxigénio $\leq 93\%$ com ar ambiente e ao nível do mar, ou com uma razão de pressão parcial de oxigénio no sangue arterial para fração inspirada de oxigénio < 300 mmHg);
- Falência respiratória [definida como a necessidade de oxigénio de elevado fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorporal (ECMO)];
- Evidência de choque (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, pressão arterial diastólica < 60 mmHg ou necessidade de vasopressores);
- Disfunção renal, hepática ou neurológica aguda, significativa;
- Admissão numa unidade de cuidados intensivos;
- Morte.

a. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.

b. n2 = Número de participantes em risco de corresponderem ao parâmetro de avaliação.

c. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

d. Eficácia avaliada com base em toda a população (com intenção de tratar modificada) de eficácia disponível da Dose 1, a qual incluiu todos os participantes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose da intervenção em estudo.

e. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 vai desde a Dose 1 até ao final do período de vigilância.

f. Eficácia avaliada com base na população de eficácia avaliável (7 Dias), a qual incluiu todos os participantes elegíveis aleatorizados que receberam todas as doses da intervenção em estudo, conforme aleatorizados na janela pré-definida, não apresentam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.

g. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

Eficácia e imunogenicidade em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise inicial do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (representando uma mediana da duração do seguimento de > 2 meses após a Dose 2) sem evidência de infecção prévia, não houve casos em 1 005 participantes que receberam a vacina e 16 casos em 978 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 75,3; 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 18 casos em 1110 participantes que receberam placebo.

Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 78,1; 100,0).

Foram realizadas análises da eficácia atualizadas com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos sem evidência de infecção prévia, não houve casos em 1057 participantes que receberam a vacina e 28 casos em 1030 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 86,8; 100,0) durante o período em que a variante Alfa era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 30 casos em 1109 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 87,5; 100,0).

No Estudo 2, realizou-se, um mês após a segunda dose, uma análise dos títulos neutralizantes do SARS-CoV-2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes sem evidência serológica ou virológica de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até um mês após a segunda dose, comparando a resposta dos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (n = 190) com a resposta dos participantes com idade entre os 16 e 25 anos (n = 170).

O rácio dos títulos expressos em média geométrica (GMT) entre a faixa etária dos 12 aos 15 anos e a faixa etária dos 16 aos 25 anos foi de 1,76, com um IC bilateral 95% de 1,47 a 2,10. Deste modo, o critério de não inferioridade de 1,5 vezes foi satisfeito, uma vez que o limite inferior do IC bilateral de 95% para o rácio da média geométrica (GMR) foi de > 0,67.

Eficácia e imunogenicidade em crianças com idade entre 5 e 11 (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após 2 doses

O Estudo 3 é um estudo de Fase 1/2/3, composto por uma porção aberta para identificação da dose da vacina (Fase 1) e uma porção multicêntrica, multinacional, aleatorizada, controlada por placebo salino e com ocultação do observador para determinação da eficácia (Fase 2/3) que inclui participantes com idade entre 5 e 11 anos. A maioria (94,4%) dos indivíduos vacinados aleatorizados recebeu a segunda dose 19 a 23 dias após a dose 1.

Os resultados descritivos da eficácia da vacina em crianças com idade entre 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 são apresentados na Tabela 8. Não foram observados casos de COVID-19, nem no grupo da vacina nem no grupo de placebo, nos participantes com evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Tabela 8. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2: Sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 – Fase 2/3 – População com eficácia avaliável de crianças com idade entre 5 e 11 anos

Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 em crianças com idade entre 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2*			
	Vacina de mRNA contra a COVID-19 10 µg/dose N^a=1305 Casos n¹^b Tempo de vigilância^c (n²^d)	Placebo N^a=663 Casos n¹^b Tempo de vigilância^c (n²^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)
Crianças com idade entre 5 e 11 anos	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90.7 (67,7; 98,3)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente

com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

- * Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.
- a. N = Número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.

Foi realizada uma análise da eficácia orientada por hipóteses pré-especificadas atualizada com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 3 em crianças com idade entre os 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia, houve 10 casos em 2703 participantes que receberam a vacina e 42 casos em 1348 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 88,2% (intervalo de confiança de 95% de 76,2; 94,7) durante o período em que a variante delta era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 12 casos nos 3018 participantes que receberam a vacina e 42 casos em 1511 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 85,7% (intervalo de confiança de 95% de 72,4; 93,2).

No Estudo 3, uma avaliação de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra o SARS-CoV-2 um mês após a Dose 2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes demonstrou efetividade através de *immunobridging* das respostas imunitárias comparando crianças com idades entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) na Fase 2/3 do Estudo 3 com os participantes com idade entre 16 e 25 anos na Fase 2/3 do Estudo 2 sem evidência serológica ou virológica de infecção prévia por SARS-CoV-2 até um mês após a Dose 2, cumprindo os critérios de *immunobridging* predefinidos, tanto para o rácio da média geométrica (GMR) como para a diferença nas taxas de resposta serológica, definindo-se resposta serológica como a obtenção de um aumento, pelo menos, 4 vezes superior nos NT50 contra o SARS-CoV-2 desde o início do estudo (antes da Dose 1).

O GMR dos NT50 contra o SARS-CoV-2 um mês após a Dose 2 em crianças com idade entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) em comparação com a dos jovens adultos com idade entre 16 e 25 anos foi de 1,04 (IC bilateral de 95%: 0,93; 1,18). Entre os participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 até um mês após a Dose 2, 99,2% das crianças com idade entre 5 e 11 anos e 99,2% dos participantes com idade entre 16 e 25 anos apresentavam uma resposta serológica um mês após a Dose 2. A diferença nas proporções de participantes que apresentaram uma resposta serológica entre os 2 grupos etários (crianças - adulto jovem) foi de 0,0% (IC bilateral de 95%: -2,0%; 2,2%). Esta informação é apresentada na Tabela 9.

Tabela 9. Resumo do rácio da média geométrica de 50% dos títulos neutralizantes e diferença em percentagens de participantes com resposta serológica – comparação entre crianças com idade entre 5 e 11 anos (Estudo 3) e participantes com idade entre 16 a 25 anos (Estudo 2) – participantes sem evidência de infeção até 1 mês após a Dose 2 – subconjunto de *immunobridging* – Fase 2/3 – população de imunogenicidade avaliável

		Vacina de mRNA contra a COVID-19		5 a 11 anos/ 16 a 25 anos	
		10 µg/dose 5 a 11 anos N ^a =264	30 µg/dose 16 a 25 anos N ^a =253		
	Ponto temporal ^b	GMT ^c (95% IC)	GMT ^c (95% IC ^c)	GMR ^d (95% IC ^d)	Satisfaz objetivo de <i>immunobridging</i> ^e (S/N)
Média geométrica de 50% dos títulos neutralizante ^{s^f} (GMT ^c)	1 mês após a Dose 2	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	S
	Ponto temporal ^b	n ^g (%) (95% IC ^h)	n ^g (%) (95% IC ^h)	Diferença ^{o/i} (95% IC ^j)	Satisfaz objetivo de <i>immunobridging</i> ^k (S/N)
Taxa de resposta serológica (%) para 50% dos títulos neutralizante ^{s^f}	1 mês após a Dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	S

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave -; S/N = sim/não

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (colheita de sangue até 1 mês após a Dose 2) de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 (ou seja, anticorpos com N ligante [soro] negativos na visita da Dose 1 e 1 mês após a Dose 2, vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT [exsudado nasal] nas Visitas da Dose 1 e 2 e com NAAT [exsudado nasal] negativo em qualquer visita não programada no período até 1 mês após a colheita de sangue da Dose 2) e que não tinha história clínica de COVID-19.

Nota: A resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo (antes da Dose 1). Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado $\geq 4 \times$ LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados antes da vacinação e um mês após a Dose 2. Estes valores são também os denominadores utilizados nos cálculos percentuais das taxas de resposta serológica.
- Calendário especificado no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- GMT e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados do ensaio inferiores ao LLOQ foram definidos para $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando a diferença média dos logaritmos dos títulos (idade entre 5 e 11 anos menos idade entre 16 e 25 anos) e o IC correspondente (com base na distribuição *t* de Student).
- É declarado *immunobridging* baseada no GMT se o limite inferior do IC bilateral de 95% para o GMR for superior a 0,67 e a estimativa de ponto do GMR for $\geq 0,8$.
- Os NT50 contra o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus repórter fluorescente derivado da estirpe

USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra de NT50 é definida como a diluição recíproca do soro em que 50% do vírus é neutralizado.

- g. n = Número de participantes com resposta serológica baseada nos NT50 um mês após a Dose 2.
- h. IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.
- i. Diferença nas proporções, expressa em percentagem (idade entre 5 e 11 anos menos idade entre 16 e 25 anos).
- j. IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen para a diferença de proporções, expressa em percentagem.
- k. É declarado *immunobridging* baseada na taxa de resposta serológica se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença de resposta serológica for superior a -10,0%.

Imunogenicidade em crianças com idade entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após uma dose de reforço

Foi administrada uma dose de reforço de Comirnaty a 401 participantes selecionados aleatoriamente no Estudo 3. A efetividade de uma dose de reforço na faixa etária dos 5 aos 11 anos foi deduzida a partir da imunogenicidade. A respetiva imunogenicidade foi avaliada através dos NT50 contra a estirpe de referência do SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). As análises dos NT50 1 mês a dose de reforço comparativamente a antes da dose de reforço demonstrou um aumento substancial dos GMT em indivíduos dos 5 aos 11 anos de idade sem evidências serológicas ou virológicas de infeção anterior pelo SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 2 e a dose de reforço. Esta análise está resumida na Tabela 10.

Tabela 10. Resumo da média geométrica dos títulos – NT50 – participantes sem evidências de infeção – Fase 2/3 – conjunto de imunogenicidade – idade entre 5 e 11 anos – população de imunogenicidade avaliável

	Ponto temporal da colheita ^a		
	1 mês após a dose de reforço (n ^b =67)	1 mês após a Dose 2 (n ^b =96)	1 mês após a dose de reforço/ 1 mês após a Dose 2
Ensaio	GMT ^c (IC 95% ^c)	GMT ^c (IC 95% ^c)	GMR ^d (IC 95% ^d)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253;9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- a. Calendário especificado no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- b. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado no referido ponto tempo de dose/colheita.
- c. GMT e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados do ensaio inferiores ao LLOQ foram definidos para 0,5 × LLOQ.
- d. GMR e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando a diferença média dos logaritmos dos títulos (1 mês após a dose de reforço menos 1 mês após a Dose 2) e o IC correspondente (com base na distribuição *t* de Student).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Comirnaty em todos os subgrupos da população pediátrica para a prevenção da COVID-19 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento.

Toxicidade geral

Os ratos que receberam Comirnaty por via intramuscular (3 doses humanas totais, uma vez por semana, gerando níveis relativamente superiores nos ratos devido às diferenças de peso corporal) demonstraram algum edema e eritema no local de injeção e aumento dos leucócitos (incluindo basófilos e eosinófilos) o que é consistente com uma resposta inflamatória, bem como vacuolização dos hepatócitos na tríade portal sem evidência de lesão hepática. Todos os efeitos foram reversíveis.

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade nem de carcinogenicidade. Não se espera que os componentes da vacina (lípidos e mRNA) tenham potencial genotóxico.

Toxicidade reprodutiva

A toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento foram investigadas em ratos num estudo combinado de fertilidade e de toxicidade para o desenvolvimento em que os ratos-fêmea receberam Comirnaty por via intramuscular antes do acasalamento e durante a gestação (tendo recebido 4 doses humanas completas, que geram níveis relativamente superiores nos ratos devido a diferenças de peso corporal, entre o dia 21 antes do acasalamento e o dia 20 de gestação). As respostas de anticorpos neutralizantes do vírus SARS-CoV-2 estiveram presentes em fêmeas desde antes do acasalamento até ao final do estudo, no dia 21 pós-natal, bem como nos fetos e na ninhada. Não houve efeitos relacionados com a vacinação na fertilidade feminina, na gravidez, ou no desenvolvimento embrionário-fetal ou no desenvolvimento da ninhada. Não existem dados sobre Comirnaty relativamente à transferência transplacentária da vacina ou excreção no leite.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)

1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)

Colesterol

Trometamol

Cloridrato de trometamol

Sacarose

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

Frasco para injetáveis congelado

18 meses se conservado a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. Após a receção, a vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C.

Frascos para injetáveis de dose única

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis de dose única da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 2 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frascos para injetáveis multidoso

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis multidoso da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 6 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frasco para injetáveis descongelado

Conservação e transporte durante um período de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 18 meses.

- Ao mover a vacina para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, o prazo de validade atualizado tem de ser escrito na embalagem exterior e a vacina deve ser utilizada ou eliminada até ao prazo de validade atualizado. O prazo de validade original deve ser riscado.
- Se a vacina for recebida a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, deve ser conservada a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. O prazo de validade na embalagem exterior deve ter sido atualizado para refletir o prazo de validade em refrigeração e o prazo de validade original deve ter sido riscado.

Antes da utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados por um período de até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.

Gestão dos desvios de temperatura durante a conservação refrigerada

- Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis por abrir permanece estável durante um período máximo de 10 semanas quando conservado a temperaturas entre -2 °C e 2 °C, dentro do período de conservação de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C.
- Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis pode ser conservado durante um período máximo de 24 horas a temperaturas entre 8 °C e 30 °C, incluindo o período máximo de 12 horas após a primeira perfuração.

Esta informação destina-se a orientar os profissionais de saúde apenas em caso de desvios temporários de temperatura.

Frasco para injetáveis aberto

A estabilidade química e física foi demonstrada durante 12 horas a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C, incluindo até 6 horas do tempo de transporte. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura exclua os riscos de contaminação microbiana, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar num congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Durante a conservação, minimizar a exposição à luz ambiente e evitar a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta.

Condições de conservação do medicamento após descongelamento e primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comirnaty Omicron XBB.1.5 dispersão é fornecido num frasco para injetáveis transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha (borracha de bromobutilo sintética) e tampa azul de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio.

Um frasco para injetáveis de dose única contém 1 dose de 0,3 ml, ver secções 4.2 e 6.6.

Um frasco para injetáveis multidose (2,25 ml) contém 6 doses de 0,3 ml, ver secções 4.2 e 6.6.

Embalagens de 10 frascos para injetáveis de dose única.

Embalagens de 10 frascos para injetáveis multidose.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico azul** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 microgramas)/dose dispersão injetável** (crianças entre 5 e 11 anos de idade).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes de utilizar.
 - Frascos para injetáveis de dose única: uma embalagem de 10 frascos para injetáveis de dose única pode demorar 2 horas a descongelar.
 - Frascos para injetáveis multidose: uma embalagem de 10 frascos para injetáveis multidose pode demorar 6 horas a descongelar.
- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um período máximo de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Preparação das doses de 0,3 ml

- Antes de utilizar, misture invertendo suavemente 10 vezes os frascos para injetáveis. Não agite.
- Antes de misturar, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas de cor branca a esbranquiçada.
- Depois de misturada, a vacina deve apresentar-se como uma dispersão esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina se observar a presença de partículas ou descoloração.

- Verifique se o frasco para injetáveis é de dose única ou multidose e siga as instruções de manuseamento aplicáveis a seguir fornecidas:
 - Frascos para injetáveis de dose única
 - Retire uma única dose de 0,3 ml de vacina.
 - Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
 - Frasco para injetáveis multidose
 - Os frascos para injetáveis multidose contêm 6 doses de 0,3 ml cada.
 - Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
 - Retire 0,3 ml de Comirnaty Omicron XBB.1.5 para crianças entre 5 e 11 anos de idade.

Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Registe a data/hora apropriada no frasco para injetáveis. Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a primeira perfuração.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Mainz
 Alemanha
 Telefone: +49 6131 9084-0
 Fax: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fracos para injetáveis de dose única

EU/1/20/1528/022

Fracos para injetáveis multidose

EU/1/20/1528/023

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de dezembro de 2020

Data da última renovação: 10 de outubro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Frasco para injetáveis multidose com uma tampa castanho-avermelhado que tem de ser diluído antes da utilização.

Um frasco para injetáveis (0,4 ml) contém 10 doses de 0,2 ml após a diluição, ver secções 4.2 e 6.6.

Uma dose (0,2 ml) contém 3 microgramas de raxtozinamerano, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado, incorporados em nanopartículas lipídicas).

Raxtozinamerano é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para dispersão injetável (concentrado estéril).

A vacina é uma dispersão congelada de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável é indicado para a imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em lactentes e crianças com idade entre os 6 meses e 4 anos.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Lactentes e crianças com idade entre os 6 meses e 4 anos sem antecedentes de conclusão de um esquema primário contra a COVID-19 ou sem infecção prévia pelo SARS-CoV-2

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramas/dose é administrado por via intramuscular após a diluição num esquema de vacinação primário de 3 doses (0,2 ml cada). Recomenda-se que a segunda dose seja administrada 3 semanas após a primeira dose, seguido por uma terceira dose administrada, pelo menos, 8 semanas após a segunda dose (ver secções 4.4 e 5.1).

Se a criança completar 5 anos de idade entre as doses do esquema primário, deve concluir o esquema primário com o mesmo nível de dose de 3 microgramas.

Lactentes e crianças com idade entre os 6 meses e 4 anos com antecedentes de conclusão de um esquema primário contra a COVID-19 ou infecção prévia pelo SARS-CoV-2

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramas/dose é administrado por via intramuscular após a diluição sob a forma de uma dose única de 0,2 ml para lactentes e crianças com idade entre os 6 meses e 4 anos.

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Gravemente imunocomprometidos com idade entre os 6 meses e 4 anos

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos, de acordo com as recomendações nacionais (ver secção 4.4).

Intercambialidade

O primeiro esquema poderá consistir de Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ou Comirnaty Omicron XBB.1.5 (ou uma associação), mas sem exceder o número total de doses necessárias para o esquema primário. O esquema primário deve ser administrado apenas uma vez.

A intercambialidade de Comirnaty com vacinas contra a COVID-19 de outros fabricantes não foi estabelecida.

População pediátrica

Existem formulações pediátricas disponíveis para crianças com idades entre os 5 e 11 anos. Para mais informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de outras formulações.

A segurança e eficácia da vacina em lactentes com menos de 6 meses de idade não foram ainda estabelecidas.

Modo de administração

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável deve ser administrado por via intramuscular após a diluição (ver secção 6.6).

Após a diluição, os frascos para injetáveis de Comirnaty Omicron XBB.1.5 contêm 10 doses de 0,2 ml de vacina. Para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis, devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis. Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Não junte o excesso de vacina de vários frascos para injetáveis.

Em lactentes dos 6 a menos de 12 meses de idade, o local de injeção recomendado é a face anterolateral da coxa. Em indivíduos com idade igual ou superior a 1 ano, o local de injeção recomendado é a face anterolateral da coxa ou o músculo deltoide.

Não injete a vacina por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

A vacina não deve ser misturada na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.

Para precauções antes da administração da vacina, ver a secção 4.4.

Para instruções de descongelamento, manuseamento e eliminação da vacina, ver a secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados acontecimentos de anafilaxia. Deve estar imediatamente disponível tratamento médico e supervisão na eventualidade de uma reação anafilática após a administração da vacina.

Recomenda-se uma observação atenta durante, pelo menos, 15 minutos após a vacinação. Não deve administrar-se uma dose subsequente da vacina a indivíduos que apresentaram anafilaxia aquando da dose anterior de Comirnaty.

Miocardite e pericardite

Existe um risco acrescido de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty. Estas doenças podem desenvolver-se em apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino (ver secção 4.8). Os dados disponíveis indicam que a maior parte dos casos recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais.

Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de miocardite e pericardite. Os indivíduos vacinados (incluindo pais ou cuidadores) devem ser instruídos a procurar assistência médica imediata caso desenvolvam sintomas indicativos de miocardite ou pericardite, tais como dor no peito (aguda e persistente), falta de ar ou palpitações após a vacinação.

Os profissionais de saúde devem consultar orientações disponíveis e/ou especialistas nesta área para diagnosticar e tratar esta doença.

Reações relacionadas com ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reação vasovagal (síncope), hiperventilação, ou reações relacionadas com stress (p. ex., tonturas, palpitações, aumento da frequência cardíaca, alterações na tensão arterial, parestesia, hipostesia e sudção), associadas ao processo de vacinação em si. As reações relacionadas com stress são temporárias e resolvem-se por si. Os indivíduos devem ser aconselhados a comunicarem quaisquer sintomas à pessoa que administra a vacina para sua avaliação. É importante que sejam tomadas precauções para evitar lesões causadas por desmaio.

Comorbilidades

A vacinação deve ser adiada em indivíduos que apresentem doença febril aguda grave ou infeção aguda. A presença de uma infeção ligeira e/ou febre baixa não deve causar o adiamento da vacinação.

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

Tal como em outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos que estejam a receber tratamento anticoagulante ou que apresentem trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação (tal como hemofilia) dado que pode ocorrer hemorragia ou hematoma após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia e a segurança da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles a receber tratamento imunossupressor. A eficácia de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode ser inferior em indivíduos imunocomprometidos.

Duração da proteção

Desconhece-se a duração da proteção proporcionada pela vacina, estando esta ainda a ser determinada por ensaios clínicos em curso.

Limitações da eficácia da vacina

Tal como em qualquer vacina, é possível que a vacinação com Comirnaty Omicron XBB.1.5 não proteja todos os indivíduos que recebam a vacina. É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos até 7 dias após a sua vacinação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A administração concomitante de Comirnaty Omicron XBB.1.5 com outras vacinas não foi estudada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável não se destina a indivíduos com mais de 5 anos de idade.

Para obter pormenores sobre a utilização em indivíduos com mais de 5 anos de idade, queira consultar o Resumo das Características do Medicamento de outras formulações.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

Os efeitos de Comirnaty Omicron XBB.1.5 sobre a capacidade de conduzir, andar de bicicleta e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Comirnaty Omicron XBB.1.5 foi deduzida a partir de dados da segurança de vacinas Comirnaty anteriores.

Comirnaty

Lactentes com idade entre os 6 e 23 meses – após 3 doses

Numa análise do Estudo 3 (Fase 2/3), 1776 lactentes (1178 receberam a Comirnaty 3 µg aprovada inicialmente e 598 receberam placebo) tinham idade entre os 6 e 23 meses. Com base em dados do período de seguimento em ocultação, controlado por placebo até à data de *cutoff* de 29 de abril de 2022, 570 lactentes com idade entre os 6 e 23 meses que receberam um esquema primário com 3 doses (386 receberam Comirnaty 3 µg e 184 receberam placebo) foram acompanhados durante uma mediana de 1,3 meses após a terceira dose.

As reações adversas mais frequentes em lactentes com idade entre os 6 e 23 meses após terem recebido qualquer uma das doses do esquema primário incluíram irritabilidade (> 60%), sonolência (> 40%), diminuição do apetite (> 30%), sensibilidade no local de injeção (> 20%), vermelhidão no local de injeção e febre (> 10%).

Crianças com idade entre os 2 e 4 anos de idade – após 3 doses

Numa análise do Estudo 3 (Fase 2/3), 2750 crianças (1835 receberam Comirnaty 3 µg e 915 receberam placebo) tinham idade entre os 2 e 4 anos. Com base em dados do período de seguimento em ocultação, controlado por placebo até à data de *cutoff* de 29 de abril de 2022, 886 crianças com idade entre os 2 e 4 anos que receberam um esquema primário com 3 doses (606 receberam Comirnaty 3 µg e 280 receberam placebo) foram acompanhadas durante uma mediana de 1,4 meses após a terceira dose.

As reações adversas mais frequentes em crianças com idade entre os 2 e 4 anos após terem recebido qualquer uma das doses do esquema primário incluíram dor no local de injeção e fadiga (> 40%), vermelhidão no local de injeção e febre (> 10%).

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos de idade (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após 2 doses

No Estudo 3, um total de 3109 crianças com idade entre os 5 a 11 anos receberam, pelo menos, uma dose de Comirnaty 10 µg e um total de 1538 crianças com idade entre os 5 e 11 anos receberam placebo. No momento da análise da Fase 2/3 do Estudo 3 com dados até à data de corte de 20 de maio de 2022, 2206 crianças (1481 receberam Comirnaty 10 µg e 725 receberam placebo) foram acompanhadas durante ≥ 4 meses após a segunda dose no período de seguimento controlado por placebo em ocultação. A avaliação da segurança no Estudo 3 está em curso.

O perfil global de segurança de Comirnaty em participantes com idade entre os 5 e 11 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes em crianças com idade entre os 5 e 11 anos após terem recebido 2 doses foram dor no local de injeção (> 80%), fadiga (> 50%), cefaleia (> 30%), rubor e tumefação no local de injeção ($\geq 20\%$), mialgia, arrepios e diarreia (> 10%).

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após a dose de reforço

Num subconjunto do Estudo 3, um total de 401 crianças com idade entre os 5 e 11 anos receberam uma dose de reforço de Comirnaty 10 µg, pelo menos, 5 meses (intervalo de 5 a 9 meses) após completarem o esquema primário. A análise do subconjunto da Fase 2/3 do Estudo 3 baseia-se em dados até à data de *cutoff* de 22 de março de 2022 (mediana do tempo de seguimento de 1,3 meses).

O perfil global de segurança para a dose de reforço foi semelhante ao observado após o esquema primário. As reações adversas mais frequentes em crianças com idade entre os 5 e 11 anos foram dor no local de injeção (> 70%), fadiga (> 40%), cefaleia (> 30%), mialgia, arrepios, rubor e tumefação no local de injeção (> 10%).

Adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise do seguimento da segurança de longa duração do Estudo 2, 2260 adolescentes (1131 que receberam Comirnaty e 1129 que receberam placebo) tinham entre 12 e 15 anos de idade. Destes, 1559 adolescentes (786 que receberam Comirnaty e 773 que receberam placebo) foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose.

O perfil global de segurança de Comirnaty em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes nos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que receberam 2 doses, foram: dor no local da injeção (> 90%), fadiga e cefaleia (> 70%), mialgia e arrepios (> 40%), artralgia e pirexia (> 20%).

Participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

No Estudo 2, um total de 22 026 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam, pelo menos, 1 dose de Comirnaty 30 µg e um total de 22 021 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam placebo (incluindo 138 e 145 adolescentes com 16 e 17 anos de idade nos grupos da vacina e de placebo, respetivamente). Um total de 20 519 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam 2 doses de Comirnaty.

No momento da análise do Estudo 2, com data de fecho de dados de 13 de março de 2021 para o período de seguimento controlado com placebo, em ocultação, até às datas de desocultação dos participantes, um total de 25 651 (58,2%) participantes (13 031 participantes que receberam Comirnaty e 12 620 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 16 anos, foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose. Esta análise incluiu um total de 15 111 participantes (7704 participantes que receberam Comirnaty e 7407 participantes que receberam placebo) com idade entre os 16 e os 55 anos, e um total de 10 540 participantes (5327 participantes que receberam Comirnaty e 5213 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 56 anos.

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam 2 doses, foram dor no local de injeção ($>80\%$), fadiga ($>60\%$), cefaleias ($>50\%$), mialgia ($>40\%$), arrepios ($>30\%$), artralgia ($>20\%$), piroxia e tumefação no local de injeção ($>10\%$). Geralmente, foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação. Uma frequência ligeiramente inferior de reatogenicidade foi associada à idade mais avançada.

O perfil de segurança em 545 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam Comirnaty e que eram seropositivos para o vírus SARS-CoV-2 no início do estudo foi semelhante ao observado na população em geral.

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após a dose de reforço

Um subconjunto de participantes do Estudo 2 de Fase 2/3, com 306 adultos, com idade entre os 18 e 55 anos, que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty, aproximadamente, 6 meses (intervalo de 4,8 a 8,0 meses) depois de receberem a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 8,3 meses (intervalo de 1,1 a 8,5 meses) e 301 participantes foram seguidos durante ≥ 6 meses após a dose de reforço até à data de *cutoff* dos dados (22 de novembro de 2021).

O perfil global de segurança da dose de reforço foi semelhante ao que foi observado após 2 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade entre os 18 e 55 anos foram dor no local de injeção ($> 80\%$), fadiga ($> 60\%$), cefaleia ($> 40\%$), mialgia ($> 30\%$), arrepios e artralgia ($> 20\%$).

No Estudo 4, um estudo controlado por placebo sobre a dose de reforço, participantes com idade igual ou superior a 16 anos do Estudo 2 receberam uma dose de reforço de Comirnaty (5081 participantes), ou placebo (5044 participantes), pelo menos, 6 meses após a segunda dose de Comirnaty. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 2,8 meses (intervalo de 0,3 a 7,5 meses) após a dose de reforço no período de seguimento em ocultação controlado por placebo até à data de fecho de dados (8 de fevereiro de 2022). Destes, 1281 participantes (895 com Comirnaty e 386 com placebo) foram seguidos durante ≥ 4 meses após a dose de reforço de Comirnaty. Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Um subconjunto de participantes do estudo 2 de Fase 2/3 composto por 825 adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty cerca de 11,2 meses (intervalo de 6,3 a 20,1 meses) após terem recebido a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 9,5 meses (intervalo de 1,5 a 10,7 meses) com base em dados até à data de *cutoff* (3 de novembro de 2022). Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Dose de reforço após o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada

Não foram identificadas quaisquer questões novas de segurança em 5 estudos independentes sobre a utilização de uma dose de reforço de Comirnaty em indivíduos que tinham completado o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada (dose de reforço heteróloga) (ver secção 5.1).

Comirnaty adaptada para a Ómicron

Lactentes entre 6 e 23 meses de idade – após o reforço (quarta dose)

Num subconjunto do estudo 6 (Fase 3), 39 participantes entre 6 e 23 meses de idade que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) 2,1 a 8,6 meses após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tiveram uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,7 meses.

O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 foi semelhante ao observado após 3 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes entre 6 e 23 meses de idade foram irritabilidade (> 20%), diminuição do apetite (> 10%) e sonolência (> 10%).

Crianças entre 2 e 4 anos de idade – após o reforço (quarta dose)

Num subconjunto do estudo 6 (Fase 3), 124 participantes entre 2 e 4 anos de idade que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,2 a 8,6 meses após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tiveram uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,8 meses.

O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 foi semelhante ao observado após 3 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes entre 2 e 4 anos de idade foram dor no local de injeção (> 30%) e fadiga (> 20%).

Crianças entre 5 e 11 anos de idade (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após o reforço (quarta dose)

Num subconjunto do estudo 6 (Fase 3), 113 participantes entre 5 e 11 anos de idade que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 a 8,5 meses após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tiveram uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,6 meses.

O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 foi semelhante ao observado após 3 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes entre 5 e 11 anos de idade foram dor no local de injeção (> 60%), fadiga (> 40%), cefaleias (> 20%) e mialgia (> 10%).

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após uma dose de reforço de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quarta dose)

Num subconjunto do estudo 5 (Fase 2/3), 107 participantes dos 12 aos 17 anos de idade, 313 participantes dos 18 aos 55 anos de idade e 306 participantes com idade igual ou superior a 56 anos que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) 5,4 a 16,9 meses após terem recebido a 3.^a dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tiveram uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,5 meses.

O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 foi semelhante ao observado após 3 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 12 anos foram dor no local de injeção (> 60%), fadiga (> 50%), cefaleias (> 40%), mialgia (> 20%), arrepios (> 10%) e artralgia (> 10%).

Lista tabelada de reações adversas em estudos clínicos de Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e experiência pós-comercialização de Comirnaty em indivíduos com idade igual ou superior a 6 meses

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão indicadas em baixo de acordo com as seguintes categorias de frequência: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10\ 000$),

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e experiência pós-comercialização de Comirnaty em indivíduos com idade igual ou superior a 6 meses

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Linfadenopatia ^a
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Reações de hipersensibilidade (p. ex., erupção cutânea ⁱ , prurido, urticária, angioedema ^b)
	Desconhecido	Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Diminuição do apetite ^j
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Irritabilidade ^k
	Pouco frequentes	Insônia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias; sonolência ^k
	Pouco frequentes	Tonturas ^d ; letargia
	Raros	Paralisia facial periférica aguda ^c
	Desconhecido	Parestesia ^d ; hipostesia ^d
Cardiopatias	Muito raros	Miocardite ^d ; pericardite ^d
Afeções gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia ^d
	Frequentes	Náuseas; vômitos ^d
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Hiperidrose; suores noturnos
	Desconhecido	Eritema multiforme ^d
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia; mialgia
	Pouco frequentes	Dor nas extremidades ^c
Doenças do sistema reprodutor e da mama	Desconhecido	Fluxo menstrual abundante ^l
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor no local de injeção; sensibilidade no local de injeção ^k ; fadiga; arrepios; pirexia ^f ; tumefação no local de injeção
	Frequentes	Rubor no local de injeção ^h
	Pouco frequentes	Astenia; mal-estar geral; prurido no local de injeção
	Desconhecido	Edema extenso do membro vacinado ^d ; edema facial ^g

- Em participantes com idade igual ou superior a 5 anos, foi observada um frequência superior de linfadenopatia após uma dose de reforço ($\leq 2,8\%$) do que após doses primárias ($\leq 0,9\%$) da vacina.
- A categoria de frequência para angioedema foi raros.
- Durante o período de seguimento de segurança do ensaio clínico e até 14 de novembro de 2020, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda no grupo de placebo.
- Reação adversa determinada após a autorização.
- Refere-se ao braço vacinado.
- Observou-se uma maior frequência de pirexia após a segunda dose em comparação com a primeira dose.
- Na fase de pós-comercialização foi notificado edema facial em pessoas vacinadas com história de preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis.
- Rubor do local de injeção ocorreu com maior frequência (muito frequente) em participantes com idade entre os 6 meses e 11 anos.
- A categoria de frequência para erupção cutânea foi “frequentes” em participantes com idade entre os 6 e 23 meses.
- A categoria de frequência para diminuição do apetite foi “muito frequentes” em participantes com idade entre os 6 e 23 meses.
- A irritabilidade, sensibilidade no local de injeção e sonolência dizem respeito a participantes com idade entre os 6 e 23 meses.

1. A maioria dos casos parece de natureza não grave e temporária.

Descrição de reações adversas selecionadas

Miocardite e pericardite

O risco acrescido de miocardite após a vacinação com Comirnaty é mais elevado em jovens do sexo masculino (ver secção 4.4).

Dois grandes estudos farmacoepidemiológicos europeus avaliaram o risco acrescido em jovens do sexo masculino após a segunda dose de Comirnaty. Um estudo demonstrou que, num período de 7 dias após a segunda dose, ocorreram cerca de mais 0,265 (IC de 95%: 0,255 - 0,275) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 12 e os 29 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas. Noutro estudo, num período de 28 dias após a segunda dose, registaram-se mais 0,56 (IC de 95%: 0,37 - 0,74) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 16 e os 24 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas.

Dados limitados indicam que o risco de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty em crianças com idade entre os 5 e 11 anos parece ser inferior do que entre os 12 e os 17 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e que incluam o número de lote se disponível.

4.9 Sobredosagem

Estão disponíveis dados sobre a sobredosagem de 52 participantes incluídos no ensaio clínico que, devido a um erro na diluição, receberam 58 microgramas de Comirnaty. Os indivíduos vacinados não apresentaram qualquer aumento na reatogenicidade ou reações adversas.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização dos sinais vitais e o possível tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas virais, código ATC: J07BN01

Mecanismo de ação

O RNA mensageiro com nucleósido modificado em Comirnaty está formulado em nanopartículas lipídicas, permitindo que o RNA não replicante entre nas células hospedeiras, com consequente expressão transitória direta do antígeno S do vírus SARS-CoV-2. O mRNA codifica a proteína S (*Spike*) integral ligada à membrana, com duas mutações pontuais na hélice central. A mutação destes dois aminoácidos para a prolina bloqueia a proteína S (*Spike*) numa conformação pré-fusão antigenicamente preferida. A vacina induz respostas de imunidade mediada por células e anticorpos neutralizantes contra o antígeno S (*Spike*), o que pode contribuir para a proteção contra a COVID-19.

Eficácia

Comirnaty adaptada para a Ómicron

Imunogenicidade em lactentes e crianças entre 6 meses e 4 anos de idade – após o reforço (quarta dose)

Numa análise de um subconjunto do estudo 6, 60 participantes entre 6 meses e 4 anos de idade receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) após terem recebido 3 doses de Comirnaty 3 microgramas/dose concentrado para dispersão. Os resultados incluem dados de imunogenicidade de um subconjunto comparador de participantes entre 6 meses e 4 anos de idade do estudo 3 que receberam 3 doses de Comirnaty 3 microgramas/dose concentrado para dispersão.

Um mês após uma dose de reforço (quarta dose), uma dose de reforço com Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) provocou títulos neutralizantes específicos para Omicron BA.4-5 (independentemente do estado de SARS-CoV-2 no início do estudo) superiores comparado com os títulos no grupo comparador que receberam 3 doses de Comirnaty 3 microgramas/dose concentrado para dispersão. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) também provocou títulos semelhantes específicos para a estirpe de referência comparado com os títulos no grupo comparador.

Os resultados de imunogenicidade da vacina após uma dose de reforço em participantes entre 6 meses e 4 anos de idade são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Média geométrica dos títulos – subconjunto do estudo 6 – participantes com ou sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 – entre 6 meses e 4 anos de idade – população de imunogenicidade avaliável

Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Grupo etário	Ponto temporal da colheita ^a	Grupo de vacina (conforme atribuído/aleatorizado)			
			Estudo 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 µg Dose 4 e 1 mês após a dose 4		Estudo 3 Comirnaty 3 µg Dose 3 e 1 mês após a dose 3	
			n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d	6 meses até aos 4 anos	Pré-vacinação	54	192,5 (120,4; 307,8)	54	70,5 (51,1; 97,2)
		1 mês	58	1695,2 (1151,8; 2494,9)	54	607,9 (431,1; 857,2)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^e	6 meses até aos 4 anos	Pré-vacinação	57	2678,1 (1913,0; 3749,2)	53	776,8 (536,4; 1125,0)
		1 mês	58	9733,0 (7708,2; 12 289,6)	53	9057,3 (7223,4; 11 356,8)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- Tempos especificados no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como 0,5 × LLOQ.
- Os NT50 para o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.5).

Imunogenicidade em crianças entre 5 e 11 anos de idade (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após o reforço (quarta dose)

Numa análise de um subconjunto do estudo 6, 103 participantes entre 5 e 11 anos de idade que tinham recebido anteriormente um esquema primário com 2 doses e uma dose de reforço com Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Os resultados incluem dados de imunogenicidade de um subconjunto comparador de participantes entre 5 e 11 anos de idade do estudo 3 que receberam 3 doses de Comirnaty. Em participantes entre 5 e 11 anos de idade que receberam uma quarta dose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e em participantes entre 5 e 11 anos de idade que receberam uma terceira dose de Comirnaty, 57,3% e 58,4% eram positivos para SARS-CoV-2 no início do estudo, respetivamente.

A resposta imune 1 mês após uma dose de reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 provocou títulos neutralizantes específicos para Omicron BA.4/BA.5 em geral semelhantes comparado com os títulos no grupo comparador que receberam 3 doses de Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 também provocou títulos semelhantes específicos para a estirpe de referência comparado com os títulos no grupo comparador.

Os resultados de imunogenicidade da vacina após uma dose de reforço em participantes entre 5 e 11 anos de idade são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Estudo 6 – Rácio da média geométrica e média geométrica dos títulos – participantes com ou sem evidência de infeção – 5 a 11 anos de idade – população de imunogenicidade avaliável

Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Ponto temporal da colheita ^a	Grupo de vacina (conforme atribuído/aleatorizado)				
		Estudo 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg Dose 4 e 1 mês após a dose 4		Estudo 3 Comirnaty 10 µg Dose 3 e 1 mês após a dose 3		Estudo 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	GMR ^d (IC 95% ^d)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^e	Pré-vacinação	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mês	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^e	Pré-vacinação	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,7; 1658,2)	-
	1 mês	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; MQ = mínimos quadrados; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- Tempos especificados no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como 0,5 × LLOQ.
- Os GMR e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação da diferença das médias dos MQ e dos IC correspondentes, com base na análise de títulos neutralizantes transformados logaritmicamente utilizando um modelo de regressão linear com termos de títulos neutralizantes no início do estudo transformados logaritmicamente, estado da infeção após o início do estudo e os grupos de vacina como covariáveis.
- Os NT50 para o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.5).

Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após o reforço (quarta dose)

Numa análise de um subconjunto do estudo 5, 105 participantes dos 12 aos 17 anos de idade, 297 participantes dos 18 aos 55 anos de idade e 286 participantes com idade igual ou superior a 56 anos que tinham recebido anteriormente um esquema primário com 2 doses e uma dose de reforço com Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Nos participantes dos 12 aos 17 anos de idade, dos 18 aos 55 anos de idade e com idade igual ou superior a 56 anos, 75,2%, 71,7% e 61,5% eram positivos para o SARS-CoV-2 no início do estudo, respectivamente.

As análises de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra a Ómicron BA.4-5 e contra a estirpe de referência entre os participantes com idade igual ou superior a 56 anos que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no estudo 5 comparativamente a um subconjunto de participantes do estudo 4 que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty demonstraram a superioridade de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 em relação a Comirnaty, com base no rácio da média geométrica (GMR) e não inferioridade com base na diferença nas taxas de resposta serológica, no que diz respeito à resposta anti-Ómicron BA.4-5 e não inferioridade da resposta imune anti-estirpe de referência com base no GMR (Tabela 4).

As análises de NT50 contra a Ómicron BA.4-5 entre participantes dos 18 aos 55 anos de idade comparativamente a participantes com idade igual ou superior a 56 anos que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no estudo 5 demonstraram a não inferioridade da resposta anti-Ómicron BA.4-5 entre os participantes dos 18 aos 55 anos de idade comparativamente aos participantes com idade igual ou superior a 56 anos, tanto para o GMR como para a diferença nas taxas de resposta serológica (Tabela 4).

O estudo também avaliou o nível de NT50 da resposta anti-Ómicron BA.4-5 SARS-CoV-2 e anti-estirpes de referência pré-vacinação e 1 mês após a vacinação em participantes que receberam um reforço (quarta dose) (Tabela 5).

Tabela 4. GMTs contra o SARS-CoV-2 (NT50) e diferença nas percentagens de participantes com resposta serológica 1 mês após o esquema de vacinação – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 do estudo 5 e Comirnaty do subconjunto do estudo 4 – participantes com ou sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 – população de imunogenicidade avaliável

GMTs contra o SARS-CoV-2 (NT50) 1 mês após o esquema de vacinação									
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Estudo 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Subconjunto do estudo 4 Comirnaty		Comparação entre grupos etários	Comparação entre grupos de vacina	
	Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais		56 anos de idade ou mais		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Dos 18 aos 55 anos/≥ 56 anos de idade	≥ 56 anos de idade Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty	
	n ^a	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^a	GMT ^b (IC 95% ^b)	n ^a	GMT ^b (IC 95% ^b)	GMR ^c (IC 95% ^c)	GMR ^c (IC 95% ^c)	
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f	
Estirpe de referência – NT50 (título) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g	
Diferença na percentagem de participantes com resposta serológica 1 mês após o esquema de vacinação									
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Subconjunto do estudo 4 Comirnaty		Comparação entre grupos etários	Comparação entre grupos de vacina ≥ 56 anos de idade	
	Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais		56 anos de idade ou mais		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Dos 18 aos 55 anos/≥ 56 anos de idade	≥ 56 anos de idade Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty	
	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (IC 95% ^j)	Diferença ^k (IC 95% ^l)	Diferença ^k (IC 95% ^l)	
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ	

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; MQ = mínimos quadrados; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

Nota: a resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo. Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado $\geq 4 \times$ LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times$ LLOQ.
- Os GMR e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação da diferença das médias dos MQ e dos IC correspondentes, com base na análise de títulos neutralizantes transformados logaritmicamente utilizando

um modelo de regressão linear com termos de título neutralizante (escala log) no início do estudo e grupo de vacina ou grupo etário.

- d. Os NT50 para o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.5).
- e. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 0,67.
- f. É declarada superioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 1.
- g. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 0,67 e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,80$.
- h. N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal pré-vacinação e no referido ponto temporal de colheita. Este valor é o denominador para o cálculo da percentagem.
- i. n = Número de participantes com resposta serológica para o referido ensaio no referido ponto temporal de colheita.
- j. IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.
- k. Diferença nas proporções, expressa em percentagem.
- l. IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por categoria de título neutralizante no início do estudo ($<$ mediana, \geq mediana) para a diferença entre proporções. A mediana dos títulos neutralizantes no início do estudo foi calculada nos dados agrupados em 2 grupos comparadores.
- m. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença das percentagens de participantes com resposta serológica $\epsilon > -10\%$.
- n. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença das percentagens de participantes com resposta serológica $\epsilon > -5\%$.

Tabela 5. Média geométrica dos títulos – subconjuntos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 do estudo 5 – antes de e 1 mês após reforço (quarta dose) – participantes com idade igual ou superior a 12 anos – com ou sem evidência de infeção – população de imunogenicidade avaliável

Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Ponto temporal da colheita ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Dos 12 aos 17 anos de idade		Dos 18 aos 55 anos de idade		56 anos de idade ou mais	
		n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC 95% ^c)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	Pré-vacinação	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mês	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	Pré-vacinação	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mês	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- a. Tempos especificados no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- b. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- c. Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times$ LLOQ.
- d. Os NT50 para o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando uma plataforma de ensaio com 384 poços validada (estirpe original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020] e Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4-5).

Comirnaty

O Estudo 2 é um estudo de Fase 1/2/3 multicêntrico, multinacional, aleatorizado, controlado por placebo, com ocultação do observador, para seleção de vacina-candidata, e determinação da dose e eficácia com participantes de idade igual ou superior a 12 anos. A aleatorização foi estratificada por idade: 12 a 15 anos de idade, 16 a 55 anos de idade, ou idade igual ou superior a 56 anos, com um mínimo de 40% dos participantes no estrato ≥ 56 anos. O estudo excluiu participantes imunocomprometidos e que tinham diagnóstico clínico ou microbiológico prévio de COVID-19. Foram incluídos participantes com doença preexistente estável, definida como doença que não necessitou de alteração significativa no tratamento ou hospitalização por agravamento da doença durante as 6 semanas anteriores à inclusão, bem como participantes com infecção estável conhecida com o vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite C (VHC) ou vírus da hepatite B (VHB).

Eficácia em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

Na Fase 2/3 do Estudo 2, com base nos dados acumulados até 14 de novembro de 2020, foram aleatorizados aproximadamente 44 000 participantes num rácio 1:1 para receber 2 doses da vacina aprovada inicialmente de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. As análises de eficácia incluíram participantes que tinham recebido a segunda dose no prazo de 19 a 42 dias após a primeira administração. A maioria (93,1%) dos indivíduos vacinados receberam a segunda dose 19 a 23 dias após a primeira dose. Está previsto o seguimento dos participantes até 24 meses após a Dose 2, para avaliações de segurança e eficácia contra a COVID-19. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 14 dias antes e depois da administração de uma vacina contra a gripe, para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 60 dias antes ou depois de receberem derivados sanguíneos/plasmáticos ou imunoglobulinas até ao final do estudo para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo.

A população para a análise do parâmetro primário de eficácia incluiu 36 621 participantes com idade igual ou superior a 12 anos (18 242 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 18 379 no grupo de placebo), sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda dose. Além disso, 134 participantes tinham entre 16 e 17 anos de idade (66 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 68 no grupo de placebo) e 1616 participantes tinham 75 anos de idade ou mais (804 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 812 no grupo de placebo).

Aquando da análise primária de eficácia, os participantes tinham sido seguidos para COVID-19 sintomática durante um total de 2214 pessoa-anos no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e durante um total de 2222 pessoa-anos no grupo de placebo.

Não houve diferenças clínicas significativas na eficácia global da vacina em participantes com risco de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbilidades que aumentem o risco de COVID-19 grave (p. ex., asma, índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², doença pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensão).

As informações sobre a eficácia da vacina estão apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção no período de 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias)

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *			
Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 18 198 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)^e
Todos os participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 a 64 anos de idade	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 anos de idade ou mais	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 a 74 anos de idade	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 anos de idade ou mais	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 [*Definição de caso: (pelo menos 1 de) febre, início ou agravamento de tosse, início ou agravamento de falta de ar, arrepios, início ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato, dor de garganta, diarreia ou vômitos.]

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 7 dias após receberem a última dose) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- a. N = Número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- e. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância. IC não ajustado para multiplicidade.

A eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 para a prevenção da primeira ocorrência de COVID-19 a partir do período de 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 94,6% (intervalo de confiança de 95% de 89,6% a 97,6%) em participantes com idade igual ou superior a 16 anos, com ou sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2.

Além disso, análises de subgrupos do parâmetro de eficácia primária mostraram estimativas de pontos de eficácia semelhantes entre sexos, grupos étnicos, e participantes com comorbilidades associadas a um risco elevado de COVID-19 grave.

Foram efetuadas análises da eficácia atualizadas com casos adicionais de COVID-19 confirmados acumulados durante o seguimento controlado com placebo, em ocultação, representando um período de até 6 meses após a Dose 2 na população de eficácia.

A informação atualizada de eficácia da vacina está apresentada na Tabela 7.

Tabela 7. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2* antes dos 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias) durante o período de seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 20 998 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC^e)
Todos os participantes ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 a 64 anos de idade	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 anos de idade ou mais	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 a 74 anos de idade	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 anos de idade ou mais	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) de 95%, bilateral, para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- Incluiu casos confirmados em participantes com 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19; 16 no grupo do placebo.

Na análise da eficácia atualizada, a eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da primeira ocorrência de COVID-19, 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 91,1% (IC 95% de 88,8% a 93,0%) durante o período em que as variantes Wuhan/tipo selvagem e Alfa eram as estirpes predominantes em circulação, em participantes na população de eficácia avaliável, com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Para além disso, as análises da eficácia atualizadas por subgrupo revelaram estimativas de eficácia pontuais semelhantes entre géneros, grupos étnicos, geografia e participantes com comorbilidades médicas e obesidade associadas a um elevado risco de COVID-19 grave.

Eficácia contra a COVID-19 grave

As análises da eficácia atualizadas referentes aos parâmetros de avaliação secundários de eficácia dão suporte a um benefício da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da COVID-19 grave.

Desde 13 de março de 2021, a eficácia da vacina contra a COVID-19 grave é apresentada apenas para participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 (Tabela 8), uma vez que as contagens de casos de COVID-19 em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foram as mesmas que nos

participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2, tanto no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 como no do placebo.

Tabela 8. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 grave em participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2* com base na *Food and Drug Administration* (FDA)* após a Dose 1 ou a partir de 7 dias após a Dose 2 no seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 casos n1 ^a Tempo de vigilância (n2 ^b)	Placebo casos n1 ^a Tempo de vigilância (n2 ^b)	Eficácia da vacina % (95% IC ^c)
Após a Dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dias após a Dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Doença grave por COVID-19, conforme definição da FDA, é COVID-19 confirmada e presença de pelo menos 1 dos seguintes:

- Sinais clínicos em repouso indicativos de doença sistêmica grave (frequência respiratória ≥ 30 ciclos por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 batimentos por minuto, saturação de oxigênio $\leq 93\%$ com ar ambiente e ao nível do mar, ou com uma razão de pressão parcial de oxigênio no sangue arterial para fração inspirada de oxigênio < 300 mmHg);
- Falência respiratória [definida como a necessidade de oxigênio de elevado fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)];
- Evidência de choque (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, pressão arterial diastólica < 60 mmHg ou necessidade de vasopressores);
- Disfunção renal, hepática ou neurológica aguda, significativa;
- Admissão numa unidade de cuidados intensivos;
- Morte.

a. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.

b. n2 = Número de participantes em risco de corresponderem ao parâmetro de avaliação.

c. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

d. Eficácia avaliada com base em toda a população (com intenção de tratar modificada) de eficácia disponível da Dose 1, a qual incluiu todos os participantes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose da intervenção em estudo.

e. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 vai desde a Dose 1 até ao final do período de vigilância.

f. Eficácia avaliada com base na população de eficácia avaliável (7 Dias), a qual incluiu todos os participantes elegíveis aleatorizados que receberam todas as doses da intervenção em estudo, conforme aleatorizados na janela predefinida, não apresentam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.

g. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

Eficácia e imunogenicidade em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise inicial do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (representando uma mediana da duração do seguimento de > 2 meses após a Dose 2) sem evidência de infecção prévia, não houve casos em 1005 participantes que receberam a vacina e 16 casos em 978 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 75,3; 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 18 casos em 1110 participantes que receberam placebo.

Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 78,1; 100,0).

Foram realizadas análises da eficácia atualizadas com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos sem evidência de infecção prévia, não houve casos em 1057 participantes que receberam a vacina e 28 casos em 1030 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 86,8; 100,0) durante o período em que a variante Alfa era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 30 casos em 1109 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 87,5; 100,0).

No Estudo 2, realizou-se, um mês após a segunda dose, uma análise dos títulos neutralizantes do SARS-CoV-2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes sem evidência serológica ou virológica de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até um mês após a segunda dose, comparando a resposta dos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (n = 190) com a resposta dos participantes com idade entre os 16 e 25 anos (n = 170).

O rácio dos títulos expressos em média geométrica (GMT) entre a faixa etária dos 12 aos 15 anos e a faixa etária dos 16 aos 25 anos foi de 1,76, com um IC bilateral 95% de 1,47 a 2,10. Deste modo, o critério de não inferioridade de 1,5 vezes foi satisfeito, uma vez que o limite inferior do IC bilateral de 95% para o rácio da média geométrica (GMR) foi de > 0,67.

Imunogenicidade em crianças com idade entre 5 e 11 (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após 2 doses

O Estudo 3 é um estudo de Fase 1/2/3, composto por uma porção aberta para identificação da dose da vacina (Fase 1) e uma porção multicêntrica, multinacional, aleatorizada, controlada por placebo salino e com ocultação do observador para determinação da eficácia (Fase 2/3) que inclui participantes com idade entre 5 e 11 anos. A maioria (94,4%) dos indivíduos vacinados aleatorizados recebeu a segunda dose 19 a 23 dias após a dose 1.

Os resultados descritivos da eficácia da vacina em crianças com idade entre 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 são apresentados na Tabela 9. Não foram observados casos de COVID-19, nem no grupo da vacina nem no grupo de placebo, nos participantes com evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Tabela 9. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2: Sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 – Fase 2/3 – População com eficácia avaliável de crianças com idade entre 5 e 11 anos

Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 em crianças com idade entre 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2*			
	Vacina de mRNA contra a COVID-19 10 µg/dose N^a=1305 Casos n¹^b Tempo de vigilância^c (n²^d)	Placebo N^a=663 Casos n¹^b Tempo de vigilância^c (n²^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)
Crianças com idade entre 5 e 11 anos	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90.7 (67,7; 98,3)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente

com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

- * Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.
- a. N = Número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.

Foi realizada uma análise da eficácia orientada por hipóteses pré-especificadas atualizada com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 3 em crianças com idade entre os 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia, houve 10 casos em 2703 participantes que receberam a vacina e 42 casos em 1348 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 88,2% (intervalo de confiança de 95% de 76,2; 94,7) durante o período em que a variante delta era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 12 casos nos 3018 participantes que receberam a vacina e 42 casos em 1511 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 85,7% (intervalo de confiança de 95% de 72,4; 93,2).

No Estudo 3, uma avaliação de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra o SARS-CoV-2 um mês após a Dose 2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes demonstrou efetividade através de *immunobridging* das respostas imunitárias comparando crianças com idades entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) na Fase 2/3 do Estudo 3 com os participantes com idade entre 16 e 25 anos na Fase 2/3 do Estudo 2 sem evidência serológica ou virológica de infecção prévia por SARS-CoV-2 até um mês após a Dose 2, cumprindo os critérios de *immunobridging* pré-definidos, tanto para o rácio da média geométrica (GMR) como para a diferença nas taxas de resposta serológica, definindo-se resposta serológica como a obtenção de um aumento, pelo menos, 4 vezes superior nos NT50 contra o SARS-CoV-2 desde o início do estudo (antes da Dose 1).

O GMR dos NT50 contra o SARS-CoV-2 um mês após a Dose 2 em crianças com idade entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) em comparação com a dos jovens adultos com idade entre 16 e 25 anos foi de 1,04 (IC bilateral de 95%: 0,93; 1,18). Entre os participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 até um mês após a Dose 2, 99,2% das crianças com idade entre 5 e 11 anos e 99,2% dos participantes com idade entre 16 e 25 anos apresentavam uma resposta serológica um mês após a Dose 2. A diferença nas proporções de participantes que apresentaram uma resposta serológica entre os 2 grupos etários (crianças - adulto jovem) foi de 0,0% (IC bilateral de 95%: -2,0%; 2,2%). Esta informação é apresentada na Tabela 10.

Tabela 10. Resumo do rácio da média geométrica de 50% dos títulos neutralizantes e diferença em percentagens de participantes com resposta serológica – comparação entre crianças com idade entre 5 e 11 anos (Estudo 3) e participantes com idade entre 16 a 25 anos (Estudo 2) – participantes sem evidência de infeção até 1 mês após a Dose 2 – subconjunto de *immunobridging* – Fase 2/3 – população de imunogenicidade avaliável

		Vacina de mRNA contra a COVID-19		5 a 11 anos/ 16 a 25 anos	
		10 µg/dose 5 a 11 anos N ^a =264	30 µg/dose 16 a 25 anos N ^a =253		
	Ponto temporal ^b	GMT ^c (95% IC)	GMT ^c (95% IC ^c)	GMR ^d (95% IC ^d)	Satisfaz objetivo de <i>immunobridging</i> ^e (S/N)
Média geométrica de 50% dos títulos neutralizante s ^f (GMT ^c)	1 mês após a Dose 2	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	S
	Ponto temporal ^b	n ^g (%) (95% IC ^h)	n ^g (%) (95% IC ^h)	Diferença ^o ⁱ (95% IC ^j)	Satisfaz objetivo de <i>immunobridging</i> ^k (S/N)
Taxa de resposta serológica (%) para 50% dos títulos neutralizante s ^f	1 mês após a Dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	S

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave -; S/N = sim/não

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (colheita de sangue até 1 mês após a Dose 2) de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 (ou seja, anticorpos com N ligante [soro] negativos na visita da Dose 1 e 1 mês após a Dose 2, vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT [exsudado nasal] nas Visitas da Dose 1 e 2 e com NAAT [exsudado nasal] negativo em qualquer visita não programada no período até 1 mês após a colheita de sangue da Dose 2) e que não tinha história clínica de COVID-19.

Nota: A resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo (antes da Dose 1). Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado $\geq 4 \times$ LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados antes da vacinação e um mês após a Dose 2. Estes valores são também os denominadores utilizados nos cálculos percentuais das taxas de resposta serológica.
- Calendário especificado no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- GMT e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados do ensaio inferiores ao LLOQ foram definidos para $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando a diferença média dos logaritmos dos títulos (idade entre 5 e 11 anos menos idade entre 16 e 25 anos) e o IC correspondente (com base na distribuição *t* de Student).
- É declarado *immunobridging* baseada no GMT se o limite inferior do IC bilateral de 95% para o GMR for superior a 0,67 e a estimativa de ponto do GMR for $\geq 0,8$.
- Os NT50 contra o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus repórter fluorescente derivado da estirpe

USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra de NT50 é definida como a diluição recíproca do soro em que 50% do vírus é neutralizado.

- g. n = Número de participantes com resposta serológica baseada nos NT50 um mês após a Dose 2.
- h. IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.
- i. Diferença nas proporções, expressa em percentagem (idade entre 5 e 11 anos menos idade entre 16 e 25 anos).
- j. IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen para a diferença de proporções, expressa em percentagem.
- k. É declarado *immunobridging* baseada na taxa de resposta serológica se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença de resposta serológica for superior a -10,0%.

Imunogenicidade em crianças com idade entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após uma dose de reforço

Foi administrada uma dose de reforço de Comirnaty a 401 participantes selecionados aleatoriamente no Estudo 3. A efetividade de uma dose de reforço na faixa etária dos 5 aos 11 anos foi deduzida a partir da imunogenicidade. A respetiva imunogenicidade foi avaliada através dos NT50 contra a estirpe de referência do SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). As análises dos NT50 1 mês a dose de reforço comparativamente a antes da dose de reforço demonstrou um aumento substancial dos GMT em indivíduos dos 5 aos 11 anos de idade sem evidências serológicas ou virológicas de infeção anterior pelo SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 2 e a dose de reforço. Esta análise está resumida na Tabela 11.

Tabela 11. Resumo da média geométrica dos títulos – NT50 – participantes sem evidências de infeção – Fase 2/3 – conjunto de imunogenicidade – idade entre 5 e 11 anos – população de imunogenicidade avaliável

Ensaio	Ponto temporal da colheita ^a		1 mês após a dose de reforço/ 1 mês após a Dose 2 GMR ^d (IC 95% ^d)
	1 mês após a dose de reforço (n ^b =67) GMT ^c (IC 95% ^c)	1 mês após a Dose 2 (n ^b =96) GMT ^c (IC 95% ^c)	
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253;9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- a. Calendário especificado no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- b. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado no referido ponto tempo de dose/colheita.
- c. GMT e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados do ensaio inferiores ao LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando a diferença média dos logaritmos dos títulos (1 mês após a dose de reforço menos 1 mês após a Dose 2) e o IC correspondente (com base na distribuição *t* de Student).

Eficácia e imunogenicidade de um esquema primário com 3 doses em lactentes e crianças com idade entre os 6 meses e 4 anos

A análise da eficácia do Estudo 3 foi efetuada na população combinada de participantes com idade entre os 6 meses e 4 anos, com base em casos confirmados entre 873 participantes no grupo da vacina de mRNA contra a COVID-19 e 381 participantes no grupo do placebo (rácio de aleatorização de 2:1) que receberam as 3 doses da intervenção do estudo durante o período de seguimento em ocultação, quando a variante Ómicron do SARS-CoV-2 (BA.2) era a variante predominante em circulação (data do *cutoff* dos dados de 17 de junho de 2022).

Os resultado da eficácia da vacina após a Dose 3 em participantes com idade entre os 6 meses e 4 anos estão apresentados na Tabela 12.

Tabela 12. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 3 – Período de seguimento em ocultação – Participantes sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 3 – Fase 2/3 – 6 meses a 4 anos de idade – População com eficácia avaliável (3 doses)

Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 3 em participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2*			
Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 3 µg/dose N^a=873 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a=381 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (IC de 95%^e)
6 meses até 4 anos ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 até 4 anos	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 meses até 23 meses	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Abreviaturas: NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave; EV = eficácia da vacina.

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (antes de 7 dias após receber a Dose 3) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 (ou seja, anticorpos com N ligante [soro] negativos nas visitas da Dose 1, 1 mês após a Dose 2 (se disponível), Dose 3 (se disponível), vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT [exsudado nasal] nas visitas do estudo da Dose 1, Dose 2 e Dose 3 e com NAAT [exsudado nasal] negativo em qualquer visita não programada antes de 7 dias após receber a Dose 3) e que não tinham história clínica de COVID-19.

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoas-ano para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo em risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 3 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) de 95% bilateral para a EV é derivado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

A eficácia da vacina em participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foi semelhante à observada em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2.

Os critérios de COVID-19 grave (tal como descrito no protocolo, com base na definição da FDA e modificados para as crianças) foram cumpridos para 12 casos (8 no grupo da vacina de mRNA contra a COVID-19 e 4 no grupo do placebo) entre participantes com idade entre os 6 meses e 4 anos. Entre os participantes com idade entre os 6 e 23 meses, os critérios de COVID-19 grave foram cumpridos para 3 casos (2 no grupo da vacina de mRNA contra a COVID-19 e 1 no grupo do placebo).

As análises de imunogenicidade foram efetuadas no subconjunto de *immunobridging* de 82 participantes do Estudo 3 com idade entre os 6 e 23 meses e de 143 participantes do Estudo 3 com idade entre os 2 e 4 anos sem evidência de infecção até 1 mês após a Dose 3, com base numa data de *cutoff* dos dados de 29 de abril de 2022.

Foi efetuada a comparação de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra o SARS-CoV-2 entre um subconjunto de imunogenicidade de participantes da Fase 2/3 com idade entre os 6 e 23 meses e entre os 2 e 4 anos do Estudo 3, um mês após o esquema primário com 3 doses e um subconjunto selecionado aleatoriamente entre os participantes do Estudo 2 de Fase 2/3 com idade entre

os 16 e 25 anos, um mês após o esquema primário com 2 doses, utilizando um ensaio de microneutralização contra a estirpe de referência (USA_WA1/2020).

As análises de *immunobridging* primárias compararam a média geométrica dos títulos (utilizando um rácio da média geométrica [GMR]) e as taxas de resposta serológica (definida como alcançar, pelo menos, um aumento para o quádruplo nos NT50 contra o SARS-CoV-2 desde antes da Dose 1) na população de imunogenicidade avaliável de participantes sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 3 em participantes com idade entre os 6 e 23 meses e entre os 2 e 4 anos e até 1 mês após a Dose 2 em participantes com idade entre os 16 e 25 anos. Os critérios de *immunobridging* pré-especificados foram cumpridos para a diferença nos GMR e na resposta serológica para ambos os grupos etários (Tabela 13).

Tabela 13. GMTs contra o SARS-CoV-2 (NT50) e diferença nas percentagens de participantes com resposta serológica 1 mês após o esquema de vacinação – subconjunto de *immunobridging* – participantes com idade entre os 6 meses e 4 anos (Estudo 3) 1 mês após a Dose 3 e participantes com idade entre 16 a 25 anos (Estudo 2) 1 mês após a Dose 2 – sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 – população de imunogenicidade avaliável

GMTs contra o SARS-CoV-2 (NT50) 1 mês após o esquema de vacinação							
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título) ^e							
Idade	N ^a	GMT ^b (IC de 95% ^b) (1 mês após a Dose 3)	Idade	N ^a	GMT ^b (IC de 95% ^b) (1 mês após a Dose 2)	Idade	GMR ^{c,d} (IC de 95%)
2 a 4 anos	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	16 a 25 anos	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	2 a 4 anos/16 a 25 anos	1,30 (1,13; 1,50)
6 a 23 meses	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	16 a 25 anos	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	6 a 23 meses/1 6 a 25 anos	1,19 (1,00; 1,42)
Diferença nas percentagens de participantes com resposta serológica 1 mês após o esquema de vacinação							
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título) ^e							
Idade	N ^a	n ^f (%) (IC de 95% ^g) (1 mês após a Dose 3)	Idade	N ^a	n ^f (%) (IC de 95% ^g) (1 mês após a Dose 2)	Idade	Diferenças na % das taxas de resposta serológica ^h (IC de 95% ^{i,j})
2 a 4 anos	141	141(100,0) (97,4; 100,0)	16 a 25 anos	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 a 4 anos/16 a 25 anos	1,2 (1,5, 4,2)
6 a 23 meses	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 a 25 anos	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 a 23 meses/1 6 a 25 anos	1,2 (3,4; 4,2)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (colheita de sangue até 1 mês após a Dose 2 [Estudo 2] ou até 1 mês após a Dose 3 [Estudo 3]) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 (ou seja, anticorpos com N ligante [soro] negativos na Dose 1, Dose 3 [Estudo 3] e 1 mês após a Dose 2 [Estudo 2] ou 1 mês após a Dose 3 [Estudo 3], vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT [exsudado nasal] nas visitas do estudo da Dose 1, Dose 2 e Dose 3 (Estudo 3) e com NAAT [exsudado nasal] negativo em qualquer visita não programada na colheita de sangue até 1 mês após a Dose 2 [Estudo 2] ou 1 mês após a Dose 3 [Estudo 3]) e que não tinham história clínica de COVID-19.

Nota: A resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo (antes da Dose 1). Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado $\geq 4 \times$ LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- a. N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado no referido ponto temporal de dose/colheita para os GMTs e número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado no início do estudo e no referido ponto temporal de dose/colheita para as taxas de resposta serológica.
- b. GMT e IC de 95% bilateral foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados do ensaio inferiores ao LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. GMR e IC de 95% bilaterais foram calculados exponenciando a diferença média dos logaritmos dos títulos (grupo etário mais jovem menos 16 a 25 anos de idade) e o IC correspondente (com base na distribuição *t* de Student).
- d. Para cada grupo etário mais jovem (2 a 4 anos, 6 a 23 meses), é declarado *immunobridging* com base no GMR se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o rácio de GMR for superior a 0,67 e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,8$.
- e. Os NT50 contra o SARS-CoV-2 foram determinados utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus repórter fluorescente derivado da estirpe USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. O NT50 da amostra é definido como a diluição recíproca do soro em que 50% do vírus é neutralizado.
- f. n = Número de participantes com resposta serológica para o ensaio especificado no referido ponto temporal de dose/colheita.
- g. IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.
- h. Diferença nas proporções, expressa em percentagem (grupo etário mais jovem menos 16 a 25 anos de idade).
- i. IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen para a diferença de proporções, expressa em percentagem.
- j. Para cada grupo etário mais jovem (2 a 4 anos, 6 a 23 meses), é declarado *immunobridging* com base na taxa de resposta serológica se o limite inferior do IC de 95% bilateral para a diferença de proporções for superior a -10,0%, desde que os critérios de *immunobridging* com base nos GMR sejam cumpridos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Comirnaty em todos os subgrupos da população pediátrica para a prevenção da COVID-19 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento.

Toxicidade geral

Os ratos que receberam Comirnaty por via intramuscular (3 doses humanas totais uma vez por semana, gerando níveis relativamente superiores nos ratos devido às diferenças de peso corporal) demonstraram algum edema e eritema no local de injeção e aumento dos leucócitos (incluindo basófilos e eosinófilos) o que é consistente com uma resposta inflamatória, bem como vacuolização dos hepatócitos na tríade portal sem evidência de lesão hepática. Todos os efeitos foram reversíveis.

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade nem de carcinogenicidade. Não se espera que os componentes da vacina (lípidos e mRNA) tenham potencial genotóxico.

Toxicidade reprodutiva

A toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento foram investigadas em ratos num estudo combinado de fertilidade e de toxicidade para o desenvolvimento em que os ratos-fêmea receberam Comirnaty por via intramuscular antes do acasalamento e durante a gestação (tendo recebido 4 doses

humanas completas, que geram níveis relativamente superiores nos ratos devido a diferenças de peso corporal, entre o dia 21 antes do acasalamento e o dia 20 de gestação). As respostas de anticorpos neutralizantes do vírus SARS-CoV-2 estiveram presentes em fêmeas desde antes do acasalamento até ao final do estudo, no dia 21 pós-natal, bem como nos fetos e na ninhada. Não houve efeitos relacionados com a vacinação na fertilidade feminina, na gravidez, ou no desenvolvimento embrionário-fetal ou no desenvolvimento da ninhada. Não existem dados sobre Comirnaty relativamente à transferência transplacentária da vacina ou excreção no leite.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)

1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)

Colesterol

Sacarose

Trometamol

Cloridrato de trometamol

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto aqueles indicados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

Frasco para injetáveis congelado

18 meses se conservado a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após a receção

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 4 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frasco para injetáveis descongelado

10 semanas de conservação e transporte a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 18 meses.

- Ao mover a vacina para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, o prazo de validade atualizado tem de ser escrito na embalagem exterior e a vacina deve ser utilizada ou eliminada até ao prazo de validade atualizado. O prazo de validade original deve ser riscado.
- Se a vacina for recebida a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, deve ser conservada a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Verifique se o prazo de validade na embalagem exterior foi atualizado para refletir o prazo de validade em refrigeração e se o prazo de validade original foi riscado.

Antes da utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados por um período de até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.

Gestão dos desvios de temperatura durante a conservação em refrigeração

Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis por abrir permanece estável durante um período máximo de:

- 10 semanas quando conservado a temperaturas entre -2 °C e 2 °C e durante o período de conservação de 10 semanas a temperaturas entre 2 °C e 8 °C.
- Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis pode ser conservado durante um total de 24 horas a temperaturas entre 8 °C e 30 °C, incluindo as primeiras 12 horas após a primeira punção

Esta informação destina-se a orientar os profissionais de saúde apenas em caso de desvios temporários de temperatura.

Medicamento diluído

A estabilidade química e física foi demonstrada durante 12 horas a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C após diluição com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), incluindo até 6 horas para o tempo de transporte. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar num congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Durante a conservação, minimizar a exposição à luz ambiente e evitar a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta.

Condições de conservação do medicamento após descongelamento e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,4 ml de concentrado para dispersão num frasco para injetáveis multidose transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha (borracha de bromobutilo sintética) e tampa castanho-avermelhado de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio. Cada frasco para injetáveis contém 10 doses, ver secção 6.6.

Embalagem: 10 frascos para injetáveis

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico castanho-avermelhado** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 microgramas)/dose dispersão injetável** (lactentes e crianças com idade entre 6 meses e 4 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes de utilizar.

- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um período máximo de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Diluição

- Aguarde que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente e inverta suavemente o frasco para injetáveis 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas e opacas de cor branca a esbranquiçada.
- A vacina descongelada tem de ser diluída no frasco para injetáveis de origem com **2,2 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)**, utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 e técnica asséptica.
- Iguale a pressão do frasco para injetáveis antes de retirar a agulha da rolha de borracha do frasco para injetáveis, retirando 1,3 ml de ar para dentro da seringa de diluição vazia.
- Inverta suavemente 10 vezes a dispersão diluída. Não agite.
- A vacina diluída tem de apresentar-se como uma dispersão de cor branca a esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Os frascos para injetáveis diluídos devem ser marcados com a **data e hora de eliminação** apropriadas.
- **Após a diluição**, conservar entre 2 °C a 30 °C e utilizar num período de **12 horas**.
- Não congelar nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

Preparação das doses de 0,2 ml

- Após a diluição, o frasco para injetáveis contém 2,6 ml, a partir dos quais é possível extrair 10 doses de 0,2 ml.
- Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
- Retire 0,2 ml de Comirnaty Omicron XBB.1.5 para lactentes e crianças com idade entre 6 meses e 4 anos.
Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair dez doses de um único frasco para injetáveis.
- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a diluição.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1528/024

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de dezembro de 2020
Data da última renovação: 10 de outubro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes das substâncias ativas de origem biológica

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Alemanha

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlanda

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burt Road
Andover, MA 01810
EUA

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Alemanha

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

• **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/CE, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO EMBALAGEM EXTERIOR

RÓTULO DA CAIXA

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMIRNATY 30 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável
adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos
Vacina de mRNA contra a COVID-19
tozinamerano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Após a diluição, cada frasco para injetáveis contém 6 doses de 0,3 ml.

3 LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, cloreto de potássio, fosfato monopotássico, cloreto de sódio, fosfato dissódico di-hidratado, sacarose, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio, ácido clorídrico

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para dispersão injetável
195 frascos para injetáveis multidose

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular após diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Digitalizar para mais informação.
www.comirnatyglobal.com

Antes de utilizar, diluir cada frasco para injetáveis com 1,8 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL (entre -90 °C e -60 °C)

Prazo de validade a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C:

(1 mês, no máximo; riscar o prazo de validade anterior.)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Antes da diluição, conservar a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a diluição, conservar a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 6 horas.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1528/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO- DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

COMIRNATY 30 µg concentrado estéril
Vacina de mRNA contra a COVID-19
tozinamerano
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6 doses de 30 µg após diluição.

6. OUTROS

Hora de eliminação:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO EMBALAGEM EXTERIOR

EMBALAGEM EXTERIOR (10 frascos para injetáveis)
RÓTULO DA CAIXA (195 frascos para injetáveis)

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMIRNATY 30 microgramas/dose dispersão injetável
adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos
Vacina de mRNA contra a COVID-19
tozinamerano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Frascos para injetáveis de dose única

Cada frasco para injetáveis contém 1 dose de 0,3 ml.

Frascos para injetáveis multidose

Cada frasco para injetáveis contém 6 doses de 0,3 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, cloridrato de trometamol, sacarose, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão injetável

Frascos para injetáveis de dose única

10 frascos para injetáveis de dose única

Frascos para injetáveis multidose

10 frascos para injetáveis multidose

195 frascos para injetáveis multidose

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular.

Não diluir antes de utilizar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Digitalizar para mais informação.
www.comirnatyglobal.com

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL (entre -90 °C e -60 °C)

Prazo de validade a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C:

(10 semanas, no máximo; riscar o prazo de validade anterior.)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C após a receção. Não voltar a congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Frascos para injetáveis multidose

Após a primeira perfuração, conservar a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Frascos para injetáveis de dose única

EU/1/20/1528/013

Frascos para injetáveis multidose

EU/1/20/1528/002 10 frascos para injetáveis multidose

EU/1/20/1528/003 195 frascos para injetáveis multidose

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO- DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

COMIRNATY 30 µg injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19
tozinameran
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Não diluir

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Frascos para injetáveis de dose única
1 dose

Frascos para injetáveis multidose
6 doses de 30 µg

6. OUTROS

Frascos para injetáveis multidose
Hora de eliminação:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO EMBALAGEM EXTERIOR

EMBALAGEM EXTERIOR (10 frascos para injetáveis)
RÓTULO DA CAIXA (195 frascos para injetáveis)

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMIRNATY 10 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável
crianças com idade entre 5 e 11 anos
Vacina de mRNA contra a COVID-19
tozinamerano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Após a diluição, cada frasco para injetáveis contém 10 doses de 0,2 ml.

3 LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, cloridrato de trometamol, sacarose, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para dispersão injetável
10 frascos para injetáveis multidose
195 frascos para injetáveis multidose

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular após diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Digitalizar para mais informação.
www.comirnatyglobal.com

Antes de utilizar, diluir cada frasco para injetáveis com 1,3 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL (entre -90 °C e -60 °C)

Prazo de validade a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C:

(10 semanas, no máximo; riscar o prazo de validade anterior.)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C após a receção. Não congelar novamente.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a diluição, conservar a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1528/004 10 frascos para injetáveis multidosemultidose

EU/1/20/1528/005 195 frascos para injetáveis multidosemultidose

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO- DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

COMIRNATY 10 µg concentrado estéril
Vacina de mRNA contra a COVID-19
tozinamerano
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 doses de 10 µg após diluição.

6. OUTROS

Hora de eliminação:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO EMBALAGEM EXTERIOR

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMIRNATY 3 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável
crianças com idade entre 6 meses e 4 anos
Vacina de mRNA contra a COVID-19
tozinamerano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Após a diluição, cada frasco para injetáveis contém 10 doses de 0,2 ml.

3 LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, cloridrato de trometamol, sacarose, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para dispersão injetável
10 frascos para injetáveis multidose

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular após diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Digitalizar para mais informação.
www.comirnatyglobal.com

Antes de utilizar, diluir cada frasco para injetáveis com 2,2 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL (entre -90 °C e -60 °C)

Prazo de validade a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C:
(10 semanas, no máximo; riscar o prazo de validade anterior.)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C após a receção. Não congelar novamente.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Após a diluição, conservar a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1528/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO- DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

COMIRNATY 3 µg concentrado estéril
Vacina de mRNA contra a COVID-19
tozinamerano
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 doses de 3 µg após diluição.

6. OUTROS

Hora de eliminação:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO EMBALAGEM EXTERIOR

EMBALAGEM EXTERIOR (10 frascos para injetáveis)
RÓTULO DA CAIXA (195 frascos para injetáveis)

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 (15/15 micrograms)/dose dispersão injetável
adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos
Vacina de mRNA contra a COVID-19
tozinamerano/riltozinamerano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 6 doses de 0,3 ml.
Uma dose contém 15 microgramas de tozinamerano e 15 microgramas de riltozinamerano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, cloridrato de trometamol, sacarose, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão injetável
10 frascos para injetáveis multidose
195 frascos para injetáveis multidose

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular.
Não diluir antes de utilizar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Digitalizar para mais informação.
www.comirnatyglobal.com

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL (entre -90 °C e -60 °C)

Prazo de validade a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C:

(10 semanas, no máximo; riscar o prazo de validade anterior.)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C após a receção. Não voltar a congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a primeira perfuração, conservar a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1528/006 10 frascos para injetáveis multidose

EU/1/20/1528/007 195 frascos para injetáveis multidose

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO- DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 15/15 µg injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19
tozinamerano/riltozinamerano
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Não diluir

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6 doses de 15/15 µg

6. OUTROS

Hora de eliminação:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO EMBALAGEM EXTERIOR

EMBALAGEM EXTERIOR (10 frascos para injetáveis)
RÓTULO DA CAIXA (195 frascos para injetáveis)

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (15/15 micrograms)/dose dispersão injetável
adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos
Vacina de mRNA contra a COVID-19
tozinamerano/famtozinamerano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma dose contém 15 microgramas de tozinamerano e 15 microgramas de famtozinamerano.

Frascos para injetáveis de dose única

Cada frasco para injetáveis contém 1 dose de 0,3 ml.

Frascos para injetáveis multidose

Cada frasco para injetáveis contém 6 doses de 0,3 ml.

3 LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, cloridrato de trometamol, sacarose, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão injetável

Frascos para injetáveis de dose única

10 frascos para injetáveis de dose única

Frascos para injetáveis multidose

10 frascos para injetáveis multidose

195 frascos para injetáveis multidose

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular.

Não diluir antes de utilizar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Digitalizar para mais informação.
www.comirnatyglobal.com

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL (entre -90 °C e -60 °C)

Prazo de validade a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C:

(10 semanas, no máximo; riscar o prazo de validade anterior.)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C após a receção. Não voltar a congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Frascos para injetáveis multidose

Após a primeira perfuração, conservar a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Frascos para injetáveis de dose única

EU/1/20/1528/014

Frascos para injetáveis multidose

EU/1/20/1528/008 10 frascos para injetáveis multidose

EU/1/20/1528/009 195 frascos para injetáveis multidose

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO- DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 15/15 µg injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19
tozinamerano/famtozinamerano
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Não diluir

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Frascos para injetáveis de dose única
1 dose

Frascos para injetáveis multidose
6 doses de 15/15 µg

6. OUTROS

Frascos para injetáveis multidose
Hora de eliminação:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO EMBALAGEM EXTERIOR

EMBALAGEM EXTERIOR (10 frascos para injetáveis)
RÓTULO DA CAIXA (195 frascos para injetáveis)

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramas)/dose concentrado para dispersão injetável
crianças com idade entre 5 e 11 anos
Vacina de mRNA contra a COVID-19
tozinamerano/famtozinamerano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Após a diluição, cada frasco para injetáveis contém 10 doses de 0,2 ml.
Uma dose contém 5 microgramas de tozinamerano e 5 microgramas de famtozinamerano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, cloridrato de trometamol, sacarose, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para dispersão injetável
10 frascos para injetáveis multidose
195 frascos para injetáveis multidose

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular após diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Digitalizar para mais informação.
www.comirnatyglobal.com

Antes de utilizar, diluir cada frasco para injetáveis com 1,3 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL (entre -90 °C e -60 °C)

Prazo de validade a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C:

(10 semanas, no máximo; riscar o prazo de validade anterior.)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C após a receção. Não congelar novamente.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a diluição, conservar a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1528/011 10 frascos para injetáveis multidosemultidose

EU/1/20/1528/012 195 frascos para injetáveis multidosemultidose

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO- DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 5/5 µg concentrado estéril
Vacina de mRNA contra a COVID-19
tozinamerano/famtozinamerano
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 doses de 5/5 µg após diluição.

6. OUTROS

Hora de eliminação:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO EMBALAGEM EXTERIOR

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 micrograms)/dose dispersão injetável
crianças com idade entre 5 e 11 anos
Vacina de mRNA contra a COVID-19
tozinamerano/famtozinamerano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma dose contém 5 microgramas de tozinamerano e 5 microgramas de famtozinamerano.

Frascos para injetáveis de dose única

Cada frasco para injetáveis contém 1 dose de 0,3 ml.

Frascos para injetáveis multidose

Cada frasco para injetáveis contém 6 doses de 0,3 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, cloridrato de trometamol, sacarose, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão injetável

Frascos para injetáveis de dose única

10 frascos para injetáveis de dose única

Frascos para injetáveis multidose

10 frascos para injetáveis multidose

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular.

Não diluir antes de utilizar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Digitalizar para mais informação.
www.comirnatyglobal.com

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL (entre -90 °C e -60 °C)

Prazo de validade a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C:

(10 semanas, no máximo; riscar o prazo de validade anterior.)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C após a receção. Não voltar a congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Frascos para injetáveis multidose

Após a primeira perfuração, conservar a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Frascos para injetáveis de dose única

EU/1/20/1528/015

Frascos para injetáveis multidose

EU/1/20/1528/016

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO- DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 5/5 µg injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19
tozinamerano/famtozinamerano
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Não diluir

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Frascos para injetáveis de dose única
1 dose

Frascos para injetáveis multidose
6 doses de 5/5 µg

6. OUTROS

Frascos para injetáveis multidose
Hora de eliminação:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO EMBALAGEM EXTERIOR

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramas)/dose concentrado para dispersão injetável
crianças com idade entre 6 meses e 4 anos
Vacina de mRNA contra a COVID-19
tozinamerano/famtozinamerano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Após a diluição, cada frasco para injetáveis contém 10 doses de 0,2 ml.
Uma dose contém 1,5 microgramas de tozinamerano e 1,5 microgramas de famtozinamerano.

3 LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, cloridrato de trometamol, sacarose, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para dispersão injetável
10 frascos para injetáveis multidoso

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular após diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Digitalizar para mais informação.
www.comirnatyglobal.com

Antes de utilizar, diluir cada frasco para injetáveis com 2,2 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL (entre -90 °C e -60 °C)

Prazo de validade a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C:

(10 semanas, no máximo; riscar o prazo de validade anterior.)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C após a receção. Não congelar novamente.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a diluição, conservar a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1528/017

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO- DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 µg concentrado estéril
Vacina de mRNA contra a COVID-19
tozinamerano/famtozinamerano
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 doses de 1,5/1,5 µg após diluição.

6. OUTROS

Hora de eliminação:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO EMBALAGEM EXTERIOR

EMBALAGEM EXTERIOR (10 frascos para injetáveis)
RÓTULO DA CAIXA (195 frascos para injetáveis)

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 microgramas/dose dispersão injetável
adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos
Vacina de mRNA contra a COVID-19
raxtozinamerano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma dose contém 30 microgramas de raxtozinamerano.

Frascos para injetáveis de dose única

Cada frasco para injetáveis contém 1 dose de 0,3 ml.

Frascos para injetáveis multidose

Cada frasco para injetáveis contém 6 doses de 0,3 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, cloridrato de trometamol, sacarose, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão injetável

Frascos para injetáveis de dose única

10 frascos para injetáveis de dose única

Frascos para injetáveis multidose

10 frascos para injetáveis multidose

195 frascos para injetáveis multidose

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular.

Não diluir antes de utilizar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Digitalizar para mais informação.
www.comirnatyglobal.com

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL (entre -90 °C e -60 °C)

Prazo de validade a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C:
(10 semanas, no máximo; riscar o prazo de validade anterior.)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C após a receção. Não voltar a congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Frascos para injetáveis multidose

Após a primeira perfuração, conservar a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Frascos para injetáveis de dose única
EU/1/20/1528/018

Frascos para injetáveis multidose

EU/1/20/1528/019 10 frascos para injetáveis multidose

EU/1/20/1528/020 195 frascos para injetáveis multidose

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO- DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 µg injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19
raxtozinamerano
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Não diluir

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Frascos para injetáveis de dose única
1 dose

Frascos para injetáveis multidose
6 doses de 30 µg

6. OUTROS

Frascos para injetáveis multidose
Hora de eliminação:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO EMBALAGEM EXTERIOR

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável
crianças com idade entre 5 e 11 anos
Vacina de mRNA contra a COVID-19
raxtozinamerano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Após a diluição, cada frasco para injetáveis contém 10 doses de 0,2 ml.
Uma dose contém 10 microgramas de raztozinamerano.

3 LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, cloridrato de trometamol, sacarose, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para dispersão injetável
10 frascos para injetáveis multidose

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular após diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Digitalizar para mais informação.
www.comirnatyglobal.com

Antes de utilizar, diluir cada frasco para injetáveis com 1,3 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL (entre -90 °C e -60 °C)

Prazo de validade a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C:

(10 semanas, no máximo; riscar o prazo de validade anterior.)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C após a receção. Não congelar novamente.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a diluição, conservar a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1528/021

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO- DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 µg concentrado estéril
Vacina de mRNA contra a COVID-19
raxtozinamerano
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 doses de 10 µg após diluição.

6. OUTROS

Hora de eliminação:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO EMBALAGEM EXTERIOR

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 micrograms/dose dispersão injetável
crianças com idade entre 5 e 11 anos
Vacina de mRNA contra a COVID-19
raxtozinamerano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma dose contém 10 microgramas de raxtozinamerano.

Frascos para injetáveis de dose única

Cada frasco para injetáveis contém 1 dose de 0,3 ml.

Frascos para injetáveis multidose

Cada frasco para injetáveis contém 6 doses de 0,3 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, cloridrato de trometamol, sacarose, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão injetável

Frascos para injetáveis de dose única

10 frascos para injetáveis de dose única

Frascos para injetáveis multidose

10 frascos para injetáveis multidose

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular.

Não diluir antes de utilizar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Digitalizar para mais informação.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL (entre -90 °C e -60 °C)

Prazo de validade a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C:

(10 semanas, no máximo; riscar o prazo de validade anterior.)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C após a receção. Não voltar a congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Frascos para injetáveis multidose

Após a primeira perfuração, conservar a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Frascos para injetáveis de dose única

EU/1/20/1528/022

Frascos para injetáveis multidose

EU/1/20/1528/023

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO- DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 µg injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19
raxtozinamerano
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Não diluir

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Frascos para injetáveis de dose única
1 dose

Frascos para injetáveis multidose
6 doses de 10 µg

6. OUTROS

Frascos para injetáveis multidose
Hora de eliminação:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO EMBALAGEM EXTERIOR

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável
crianças com idade entre 6 meses e 4 anos
Vacina de mRNA contra a COVID-19
raxtozinamerano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Após a diluição, cada frasco para injetáveis contém 10 doses de 0,2 ml.
Uma dose contém 3 microgramas de raxtozinamerano.

3 LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, cloridrato de trometamol, sacarose, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para dispersão injetável
10 frascos para injetáveis multidose

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular após diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Digitalizar para mais informação.
www.comirnatyglobal.com

Antes de utilizar, diluir cada frasco para injetáveis com 2,2 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL (entre -90 °C e -60 °C)

Prazo de validade a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C:

(10 semanas, no máximo; riscar o prazo de validade anterior.)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C após a receção. Não congelar novamente.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a diluição, conservar a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1528/024

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO- DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 µg concentrado estéril
Vacina de mRNA contra a COVID-19
raxtozinamerano
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 doses de 3 µg após diluição.

6. OUTROS

Hora de eliminação:

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Comirnaty 30 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos Vacina de mRNA contra a COVID-19 tozinamerano

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de receber esta vacina, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Comirnaty e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Comirnaty
3. Como Comirnaty é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Comirnaty
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Comirnaty e para que é utilizado

Comirnaty 30 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável é uma vacina utilizada para a prevenção da COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2.

Comirnaty é administrado a adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade.

A vacina faz com que o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) produza anticorpos e células sanguíneas que atuam contra o vírus, dando proteção contra a COVID-19.

Dado que Comirnaty não contém o vírus para induzir a imunidade, não pode provocar COVID-19.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

2. O que precisa de saber antes de receber Comirnaty

Comirnaty não deve ser administrado

- se tiver alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber a vacina se:

- alguma vez teve uma reação alérgica grave ou problemas respiratórios depois de qualquer vacina injetável ou depois de lhe ter sido administrada esta vacina no passado.
- sentir-se nervoso em relação ao processo de vacinação ou alguma vez desmaiou depois de uma injeção.
- tem uma doença grave ou infeção com febre alta. No entanto, pode levar a vacina se tiver uma febre ligeira ou uma infeção das vias respiratórias superiores, como uma constipação.

- tem um problema hemorrágico, faz nódos negros facilmente ou toma um medicamento para prevenir coágulos no sangue.
- tem um sistema imunitário enfraquecido, devido a uma doença como a infeção pelo VIH ou está a tomar medicamentos, tais como corticosteroides, que afetam o seu sistema imunitário.

Existe um risco acrescido de miocardite (inflamação do músculo cardíaco) e de pericardite (inflamação da membrana que envolve o coração) após a vacinação com Comirnaty (ver secção 4). Estas doenças podem desenvolver-se apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino. O risco de miocardite e pericardite parece ser inferior em crianças com idade entre os 5 e 11 anos comparado com as crianças com idade entre os 12 e 17 anos. A maior parte dos casos de miocardite e de pericardite recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais. Após a vacinação, deve estar alerta para sinais de miocardite e pericardite, tais como falta de ar, palpitações e dor no peito, e procurar assistência médica imediata se desenvolver estes sintomas.

Tal como qualquer vacina, Comirnaty pode não proteger todas as pessoas que recebem a vacina e não se sabe quanto tempo dura a proteção.

A eficácia de Comirnaty poderá ser inferior em pessoas imunocomprometidas. Se for imunocomprometido, poderá receber doses adicionais de Comirnaty. Nestes casos, deverá continuar a manter precauções físicas para ajudar a prevenir a COVID-19. Para além disso, os seus contactos mais próximos deverão ser vacinados, conforme apropriado. Converse com o seu médico sobre as recomendações individuais apropriadas.

Crianças

Não se recomenda a utilização de Comirnaty 30 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável em crianças com menos de 12 anos de idade.

Existem formulações pediátricas disponíveis para lactentes com idade igual ou superior a 6 meses e crianças com menos de 12 anos de idade. Para mais informações, consultar o Folheto Informativo para outras formulações.

A vacina não é recomendada para lactentes com menos de 6 meses de idade.

Outros medicamentos e Comirnaty

Informe o médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se tiver recebido recentemente outra vacina.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou se pensa estar grávida, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de receber esta vacina.

Comirnaty pode ser utilizado durante a gravidez. Uma grande quantidade de informações provenientes de mulheres grávidas vacinadas com Comirnaty durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou efeitos negativos na gravidez ou no recém-nascido. Embora as informações sobre a gravidez ou o recém-nascido após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam limitadas, não se observou qualquer alteração no risco de aborto.

Comirnaty pode ser administrado durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis) podem afetar temporariamente a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Aguarde até que estes efeitos desapareçam antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Comirnaty contém potássio e sódio

Esta vacina contém menos de 1 mmol de potássio (39 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isenta de potássio”.

Esta vacina contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isenta de sódio”.

3. Como Comirnaty é administrado

Comirnaty é administrado após diluição como uma injeção de 0,3 ml num músculo da parte superior do seu braço.

Irá receber 1 injeção, independentemente de ter recebido uma vacina contra a COVID-19 anteriormente.

Se foi vacinado anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, não deve receber uma dose de Comirnaty até, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente.

Se for imunocomprometido, poderá receber doses adicionais de Comirnaty.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Comirnaty, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todas as vacinas, Comirnaty pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- local da injeção: dor, inchaço
- cansaço, dor de cabeça
- dor muscular, dor nas articulações
- arrepios, febre
- diarreia

Alguns destes efeitos indesejáveis foram ligeiramente mais frequentes em adolescentes com 12 a 15 anos de idade do que nos adultos.

Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- vermelhidão no local de injeção
- náuseas, vômitos
- gânglios linfáticos aumentados (observado com maior frequência após a dose de reforço)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- mal-estar geral, sensação de cansaço ou falta de energia/sono
- dor no braço
- insónia
- comichão no local de injeção
- reações alérgicas como erupção na pele ou comichão
- diminuição do apetite
- tonturas
- transpiração excessiva, suores noturnos

Efeitos indesejáveis raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- face temporariamente descaída num dos lados
- reações alérgicas como urticária ou inchaço da face

Efeitos indesejáveis muito raros: podem afetar 1 em cada 10 000 pessoas

- inflamação do músculo cardíaco (miocardite) ou inflamação da membrana que envolve o coração (pericardite) que pode resultar em falta de ar, palpitações ou dor no peito

Efeitos indesejáveis desconhecidos (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

- reação alérgica grave
- inchaço extenso do membro vacinado
- inchaço do rosto (pode ocorrer inchaço do rosto em doentes submetidos a preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis)
- uma reação cutânea que provoca manchas ou pápulas vermelhas com aparência de alvo ou “olho de boi” com um centro vermelho escuro rodeado de anéis de cor vermelha mais clara (eritema multiforme)
- sensação invulgar na pele, como formigueiro ou uma sensação de rastejamento (parestesia)
- diminuição da sensação ou sensibilidade, especialmente na pele (hipostesia)
- fluxo menstrual abundante (a maioria dos casos parece ser de natureza não grave e temporária)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e incluir o número de lote, se disponível. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Comirnaty

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

A informação que se segue sobre conservação, prazo de validade, utilização e manuseamento destina-se aos profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. Os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados e transportados a uma temperatura entre -25 °C e -15 °C durante um período único até 2 semanas e podem ser colocados novamente a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 195 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 3 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Transferência de frascos para injetáveis congelados a temperaturas ultrabaixas (< -60 °C)

- Os tabuleiros de frascos para injetáveis com tampa fechada contendo 195 frascos para injetáveis que sejam retirados do armazenamento de congelação a temperaturas ultrabaixas (< -60 °C) podem permanecer a uma temperatura até 25 °C por um período até 5 minutos.
- Os tabuleiros de frascos para injetáveis com tampa aberta, ou os tabuleiros de frascos para injetáveis contendo menos de 195 frascos para injetáveis, que sejam retirados do

armazenamento de congelação a temperaturas ultrabaixas (< -60 °C) podem permanecer a uma temperatura até 25 °C por um período até 3 minutos.

- Depois de os tabuleiros de frascos para injetáveis voltarem a ser colocados no armazenamento de congelação após exposição a uma temperatura até 25 °C, estes têm de permanecer no armazenamento de congelação durante pelo menos 2 horas antes de poderem ser novamente removidos.

Transferência de frascos para injetáveis congelados a uma temperatura entre -25 °C e -15 °C

- Os tabuleiros de frascos para injetáveis com tampa fechada contendo 195 frascos para injetáveis que sejam retirados do armazenamento de congelação (-25 °C a -15 °C) podem permanecer a uma temperatura até 25 °C por um período até 3 minutos.
- Os tabuleiros de frascos para injetáveis com tampa aberta, ou os tabuleiros de frascos para injetáveis contendo menos de 195 frascos para injetáveis, que sejam retirados do armazenamento de congelação (-25 °C a -15 °C) podem permanecer a uma temperatura até 25 °C por um período até 1 minuto.

Depois de retirado do tabuleiro de frascos para injetáveis, o frasco para injetáveis deve ser descongelado para utilização.

Após estar descongelada, a vacina deve ser diluída e utilizada imediatamente. Contudo, os dados de estabilidade demonstraram que, uma vez retirada do congelador, a vacina não diluída pode ser conservada por um período até 1 mês a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Durante este prazo de validade de 1 mês a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso, pode ser utilizado um período de até 48 horas para o transporte. Antes da utilização, a vacina por abrir pode ser conservada por um período até 2 horas a uma temperatura até 30 °C.

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Após a diluição, conservar e transportar a vacina a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 6 horas. Eliminar qualquer vacina não usada.

Uma vez retirados do congelador e diluídos, os frascos para injetáveis devem ser marcados com a nova data e hora de eliminação. Uma vez descongelada, a vacina não pode ser novamente congelada.

Não usar esta vacina se observar a presença de partículas ou descoloração na diluição.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Comirnaty

- A substância ativa da vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) chama-se tozinameran. Após a diluição, cada frasco para injetáveis contém 6 doses de 0,3 ml com 30 microgramas de tozinameran.
- Os outros componentes são:
 - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
 - colesterol
 - cloreto de potássio
 - fosfato monopotássico
 - cloreto de sódio
 - fosfato dissódico di-hidratado

- sacarose
- água para preparações injetáveis
- hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
- ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Qual o aspeto de Comirnaty e conteúdo da embalagem

A vacina é uma dispersão de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9) fornecida num frasco para injetáveis multidose de 6 doses transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha de borracha e tampa roxa de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio.

Embalagens de 195 frascos para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Mainz
 Alemanha
 Telefone: +49 6131 9084-0
 Fax: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

Fabricantes

BioNTech Manufacturing GmbH
 Kupferbergterrasse 17 – 19
 55116 Mainz
 Alemanha

Pfizer Manufacturing Belgium NV
 Rijksweg 12
 Puurs-Sint-Amands, 2870
 Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0

- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em

Digitalizar o código com um dispositivo móvel para obter o folheto informativo em diferentes idiomas.



URL: <http://www.comirnatyglobal/>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Administre Comirnaty por via intramuscular após a diluição como uma dose única de 0,3 ml, independentemente do estado de vacinação anterior contra a COVID-19.

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico roxa** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty 30 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável** (idade igual ou superior a 12 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- O frasco para injetáveis é conservado congelado e tem de ser descongelado antes da diluição. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar; uma embalagem de 195 frascos para injetáveis pode demorar 3 horas a descongelar. Em alternativa, os frascos para injetáveis congelados também podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C para uso imediato.
- O frasco para injetáveis por abrir pode ser **conservado por um período até 1 mês a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.

Durante este prazo de validade de 1 mês a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, pode ser utilizado um período de até 48 horas para o transporte.

- Deixe o frasco para injetáveis descongelado atingir a temperatura ambiente. Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 2 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Diluição

- Inverta suavemente o frasco para injetáveis 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas e opacas de cor branca a esbranquiçada.
- A vacina descongelada tem de ser diluída no frasco para injetáveis de origem com **1,8 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)**, utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 e técnica asséptica.
- Iguale a pressão do frasco para injetáveis antes de retirar a agulha da rolha de borracha do frasco para injetáveis, retirando 1,8 ml de ar para dentro da seringa de diluição vazia.
- Inverta suavemente 10 vezes a dispersão diluída. Não agite.
- A vacina diluída tem de apresentar-se como uma dispersão esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Os frascos para injetáveis diluídos devem ser marcados com a **data e hora de eliminação** apropriadas.
- **Após a diluição**, conservar entre 2 °C a 30 °C e utilizar num período de **6 horas**, incluindo qualquer tempo de transporte.
- Não congelar nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

Preparação de doses de 0.3 ml

- Após a diluição, o frasco para injetáveis contém 2,25 ml, a partir dos quais é possível extrair 6 doses de 0,3 ml.
- Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
- Retire 0,3 ml de Comirnaty.
Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.
- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 6 horas após a diluição.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Comirnaty 30 microgramas/dose dispersão injetável Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos Vacina de mRNA contra a COVID-19 tozinamerano

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de receber esta vacina, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Comirnaty e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Comirnaty
3. Como Comirnaty é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Comirnaty
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Comirnaty e para que é utilizado

Comirnaty 30 microgramas/dose dispersão injetável é uma vacina utilizada para a prevenção da COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2.

Comirnaty é administrado a adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade.

A vacina faz com que o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) produza anticorpos e células sanguíneas que atuam contra o vírus, dando proteção contra a COVID-19.

Dado que Comirnaty não contém o vírus para induzir a imunidade, não pode provocar COVID-19.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

2. O que precisa de saber antes de receber Comirnaty

Comirnaty não deve ser administrado

- se tiver alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber a vacina se:

- alguma vez teve uma reação alérgica grave ou problemas respiratórios depois de qualquer vacina injetável ou depois de lhe ter sido administrada esta vacina no passado.
- sentir-se nervoso em relação ao processo de vacinação ou alguma vez desmaiou depois de uma injeção.
- tem uma doença grave ou infeção com febre alta. No entanto, pode levar a vacina se tiver uma febre ligeira ou uma infeção das vias respiratórias superiores, como uma constipação.

- tem um problema hemorrágico, faz nódos negros facilmente ou toma um medicamento para prevenir coágulos no sangue.
- tem um sistema imunitário enfraquecido, devido a uma doença como a infeção pelo VIH ou está a tomar medicamentos, tais como corticosteroides, que afetam o seu sistema imunitário.

Existe um risco acrescido de miocardite (inflamação do músculo cardíaco) e de pericardite (inflamação da membrana que envolve o coração) após a vacinação com Comirnaty (ver secção 4). Estas doenças podem desenvolver-se apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino. O risco de miocardite e pericardite parece ser inferior em crianças com idade entre os 5 e 11 anos comparado com as crianças com idade entre os 12 e 17 anos. A maior parte dos casos de miocardite e de pericardite recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais. Após a vacinação, deve estar alerta para sinais de miocardite e pericardite, tais como falta de ar, palpitações e dor no peito, e procurar assistência médica imediata se desenvolver estes sintomas.

Tal como qualquer vacina, Comirnaty pode não proteger todas as pessoas que recebem a vacina e não se sabe quanto tempo dura a proteção.

A eficácia de Comirnaty poderá ser inferior em pessoas imunocomprometidas. Se for imunocomprometido, poderá receber doses adicionais de Comirnaty. Nestes casos, deverá continuar a manter precauções físicas para ajudar a prevenir a COVID-19. Para além disso, os seus contactos mais próximos deverão ser vacinados, conforme apropriado. Converse com o seu médico sobre as recomendações individuais apropriadas.

Crianças

Não se recomenda a utilização de Comirnaty 30 microgramas/dose dispersão injetável em crianças com menos de 12 anos de idade.

Existem formulações pediátricas disponíveis para lactentes com idade igual ou superior a 6 meses e crianças com menos de 12 anos de idade. Para mais informações, consultar o Folheto Informativo para outras formulações.

A vacina não é recomendada para lactentes com menos de 6 meses de idade.

Outros medicamentos e Comirnaty

Informe o médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se tiver recebido recentemente outra vacina.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou se pensa estar grávida, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de receber esta vacina.

Comirnaty pode ser utilizado durante a gravidez. Uma grande quantidade de informações provenientes de mulheres grávidas vacinadas com Comirnaty durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou efeitos negativos na gravidez ou no recém-nascido. Embora as informações sobre a gravidez ou o recém-nascido após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam limitadas, não se observou qualquer alteração no risco de aborto.

Comirnaty pode ser administrado durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis) podem afetar temporariamente a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Aguarde até que estes efeitos desapareçam antes de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como Comirnaty é administrado

Comirnaty é administrado como uma injeção de 0,3 ml num músculo da parte superior do seu braço.

Irá receber 1 injeção, independentemente de ter recebido uma vacina contra a COVID-19 anteriormente.

Se foi vacinado anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, não deve receber uma dose de Comirnaty até, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente.

Se for imunocomprometido, poderá receber doses adicionais de Comirnaty.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Comirnaty, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todas as vacinas, Comirnaty pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- local da injeção: dor, inchaço
- cansaço, dor de cabeça
- dor muscular, dor nas articulações
- arrepios, febre
- diarreia

Alguns destes efeitos indesejáveis foram ligeiramente mais frequentes em adolescentes com 12 a 15 anos de idade do que nos adultos.

Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- vermelhidão no local de injeção
- náuseas, vômitos
- gânglios linfáticos aumentados (observado com maior frequência após a dose de reforço)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- mal-estar geral, sensação de cansaço ou falta de energia/sono
- dor no braço
- insónia
- comichão no local de injeção
- reações alérgicas como erupção na pele ou comichão
- diminuição do apetite
- tonturas
- transpiração excessiva, suores noturnos

Efeitos indesejáveis raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- face temporariamente descaída num dos lados
- reações alérgicas como urticária ou inchaço da face

Efeitos indesejáveis muito raros: podem afetar 1 em cada 10 000 pessoas

- inflamação do músculo cardíaco (miocardite) ou inflamação da membrana que envolve o coração (pericardite) que pode resultar em falta de ar, palpitações ou dor no peito

Efeitos indesejáveis desconhecidos (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

- reação alérgica grave
- inchaço extenso do membro vacinado

- inchaço do rosto (pode ocorrer inchaço do rosto em doentes submetidos a preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis)
- uma reação cutânea que provoca manchas ou pápulas vermelhas com aparência de alvo ou “olho de boi” com um centro vermelho escuro rodeado de anéis de cor vermelha mais clara (eritema multiforme)
- sensação invulgar na pele, como formigueiro ou uma sensação de rastejamento (parestesia)
- diminuição da sensação ou sensibilidade, especialmente na pele (hipostesia)
- fluxo menstrual abundante (a maioria dos casos parece ser de natureza não grave e temporária)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e incluir o número de lote, se disponível. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Comirnaty

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

A informação que se segue sobre conservação, prazo de validade, utilização e manuseamento destina-se aos profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após a receção.

Frascos para injetáveis de dose única: se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis de dose única da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 2 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frascos para injetáveis multidose: se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 6 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frascos para injetáveis descongelados: uma vez retirado do congelador, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado e transportado refrigerado a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante um período máximo de 10 semanas, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso. A embalagem exterior deve ser marcada com a nova data de eliminação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Uma vez descongelada, a vacina não pode ser novamente congelada.

Antes da sua utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados durante até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Frascos para injetáveis abertos: após a primeira perfuração, conservar a vacina a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas, incluindo até 6 horas para o tempo de transporte. Eliminar qualquer vacina não usada.

Não usar esta vacina se observar a presença de partículas ou descoloração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Comirnaty

- A substância ativa da vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) chama-se tozinamerano.
 - Cada frasco para injetáveis de dose única contém 1 dose de 0,3 ml com 30 microgramas de tozinamerano.
 - Cada frasco para injetáveis multidose contém 6 doses de 0,3 ml com 30 microgramas de tozinamerano.
- Os outros componentes são:
 - ((4-hidroxibutil)azanodil)bis(hexano-6,1-dil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
 - colesterol
 - trometamol
 - cloridrato de trometamol
 - sacarose
 - água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Comirnaty e conteúdo da embalagem

A vacina é uma dispersão de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9) fornecida de duas formas:

- Num frasco para injetáveis de dose única de 1 dose transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha de borracha e tampa cinzenta de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio
- Num frasco para injetáveis multidose de 6 doses transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha de borracha e tampa cinzenta de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio.

Embalagens de 10 frascos para injetáveis de dose única

Embalagens de 10 frascos para injetáveis multidose ou 195 frascos para injetáveis multidose

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Alemanha

Telefone: +49 6131 9084-0

Fax: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Fabricantes

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17 – 19

55116 Mainz

Alemanha

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em

Digitalizar o código com um dispositivo móvel para obter o folheto informativo em diferentes idiomas.



URL: <http://www.comirnatyglobal/>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Administre Comirnaty por via intramuscular como uma dose única de 0,3 ml, independentemente do estado de vacinação anterior contra a COVID-19.

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico cinzenta** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty 30 microgramas/dose dispersão injetável** (idade igual ou superior a 12 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes de utilizar.
 - Frascos para injetáveis de dose única: uma embalagem de 10 frascos para injetáveis de dose única pode demorar 2 horas a descongelar.
 - Frascos para injetáveis multidose: uma embalagem de 10 frascos para injetáveis multidose pode demorar 6 horas a descongelar.
- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um período máximo de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Preparação das doses de 0,3 ml

- Antes de utilizar, misture invertendo suavemente 10 vezes os frascos para injetáveis. Não agite.
- Antes de misturar, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas de cor branca a esbranquiçada.
- Depois de misturada, a vacina deve apresentar-se como uma dispersão esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Verifique se o frasco para injetáveis é de dose única ou multidose e siga as instruções de manuseamento aplicáveis a seguir fornecidas:
 - Frascos para injetáveis de dose única
 - Retire uma única dose de 0,3 ml de vacina.
 - Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
 - Frasco para injetáveis multidose
 - Os frascos para injetáveis multidose contêm 6 doses de 0,3 ml cada.
 - Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma

compressa antissética de utilização única.

- Retire 0,3 ml de Comirnaty.

Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Registe a data/hora apropriada no frasco para injetáveis. Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a primeira perfuração.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Comirnaty 10 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável Crianças com idade entre 5 e 11 anos Vacina de mRNA contra a COVID-19 tozinamerano

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de a criança receber esta vacina, pois contém informação importante para a criança.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança.
- Se a criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Comirnaty e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de a criança receber Comirnaty
3. Como Comirnaty é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Comirnaty
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Comirnaty e para que é utilizado

Comirnaty é uma vacina utilizada para a prevenção da COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2.

Comirnaty 10 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável é administrado a crianças com 5 a 11 anos de idade.

A vacina faz com que o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) produza anticorpos e células sanguíneas que atuam contra o vírus, dando proteção contra a COVID-19.

Dado que Comirnaty não contém o vírus para induzir a imunidade, não pode provocar COVID-19 à criança.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

2. O que precisa de saber antes de a criança receber Comirnaty

Comirnaty não deve ser administrado

- Se a criança tiver alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança antes de a criança receber a vacina se a criança:

- alguma vez teve uma reação alérgica grave ou problemas respiratórios depois de qualquer vacina injetável ou depois de lhe ter sido administrada esta vacina no passado.
- sentir-se nervosa em relação ao processo de vacinação ou alguma vez desmaiou depois de uma

injeção.

- tem uma doença grave ou infecção com febre alta. No entanto, a criança pode levar a vacina se tiver uma febre ligeira ou uma infecção das vias respiratórias superiores, como uma constipação.
- tem um problema hemorrágico, faz nódos negros facilmente ou toma um medicamento para prevenir coágulos no sangue.
- tem um sistema imunitário enfraquecido, devido a uma doença como a infecção pelo VIH ou está a tomar medicamentos, tais como corticosteroides, que afetam o seu sistema imunitário.

Existe um risco acrescido de miocardite (inflamação do músculo cardíaco) e de pericardite (inflamação da membrana que envolve o coração) após a vacinação com Comirnaty (ver secção 4). Estas doenças podem desenvolver-se apenas alguns dias após a vacinação e ocorrerem principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino. O risco de miocardite e pericardite parece ser inferior em crianças com idade entre os 5 e 11 anos comparado com as crianças com idade entre os 12 e 17 anos. A maior parte dos casos de miocardite e de pericardite recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais. Após a vacinação, deve estar alerta para sinais de miocardite e pericardite, tais como falta de ar, palpitações e dor no peito, e procurar assistência médica imediata se desenvolver estes sintomas.

Tal como qualquer vacina, Comirnaty pode não proteger todas as pessoas que recebem a vacina e não se sabe quanto tempo dura a proteção.

A eficácia de Comirnaty poderá ser inferior em pessoas imunocomprometidas. Se a criança for imunocomprometida, poderá receber doses adicionais de Comirnaty. Nestes casos, a criança deverá continuar a manter precauções físicas para ajudar a prevenir a COVID-19. Para além disso, os contactos mais próximos da criança deverão ser vacinados, conforme apropriado. Converse com o médico da criança sobre as recomendações individuais apropriadas.

Crianças

Não se recomenda a utilização de Comirnaty 10 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável em crianças com menos de 5 anos de idade.

Existem formulações pediátricas disponíveis para crianças com idade entre os 6 meses e 4 anos. Para mais informações, consultar o Folheto Informativo para outras formulações.

A vacina não é recomendada em lactentes com menos de 6 meses de idade.

Outros medicamentos e Comirnaty

Informe o médico ou farmacêutico da criança se a criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se tiver recebido recentemente outra vacina.

Gravidez e amamentação

Se a sua filha está grávida, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de a sua filha receber esta vacina.

Comirnaty pode ser utilizado durante a gravidez. Uma grande quantidade de informações provenientes de mulheres grávidas vacinadas com Comirnaty durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou efeitos negativos na gravidez ou no recém-nascido. Embora as informações sobre a gravidez ou o recém-nascido após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam limitadas, não se observou qualquer alteração no risco de aborto.

Comirnaty pode ser administrado durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis) podem afetar temporariamente a capacidade da criança de utilizar máquinas ou fazer atividades como andar de

bicicleta. Aguarde até que estes efeitos desapareçam antes de a criança retomar atividades que necessitem de maior atenção.

3. Como Comirnaty é administrado

Comirnaty é administrado após diluição como uma injeção de 0,2 ml num músculo da parte superior do braço da criança.

A criança irá receber 1 injeção, independentemente de ter recebido uma vacina contra a COVID-19 anteriormente..

Se a criança foi vacinada anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, não deve receber uma dose de Comirnaty até, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente.

Se a criança for imunocomprometida, poderá receber doses adicionais de Comirnaty.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Comirnaty, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todas as vacinas, Comirnaty pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- local da injeção: dor, inchaço
- cansaço, dor de cabeça
- dor muscular, dor nas articulações
- arrepios, febre
- diarreia

Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- náuseas, vômitos
- vermelhidão no local de injeção (“muito frequentes” no grupo dos 5 aos 11 anos de idade)
- gânglios linfáticos aumentados (observado com maior frequência após a dose de reforço)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- mal-estar geral, sensação de cansaço ou falta de energia/sono
- dor no braço
- insônia
- comichão no local de injeção
- reações alérgicas como erupção na pele ou comichão
- diminuição do apetite
- tonturas
- transpiração excessiva, suores noturnos

Efeitos indesejáveis raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- face temporariamente descaída num dos lados
- reações alérgicas como urticária ou inchaço da face

Efeitos indesejáveis muito raros: podem afetar 1 em cada 10 000 pessoas

- inflamação do músculo cardíaco (miocardite) ou inflamação da membrana que envolve o coração (pericardite) que pode resultar em falta de ar, palpitações ou dor no peito

Efeitos indesejáveis desconhecidos (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

- reação alérgica grave
- inchaço extenso do membro vacinado
- inchaço do rosto (pode ocorrer inchaço do rosto em doentes submetidos a preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis)
- uma reação cutânea que provoca manchas ou pápulas vermelhas com aparência de alvo ou “olho de boi” com um centro vermelho escuro rodeado de anéis de cor vermelha mais clara (eritema multiforme)
- sensação invulgar na pele, como formigueiro ou uma sensação de rastejamento (parestesia)
- diminuição da sensação ou sensibilidade, especialmente na pele (hipostesia)
- fluxo menstrual abundante (a maioria dos casos parece ser de natureza não grave e temporária)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se a criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e incluir o número de lote, se disponível. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Comirnaty

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

A informação que se segue sobre conservação, prazo de validade, utilização e manuseamento destina-se aos profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após a receção.

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 4 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Uma vez retirado do congelador, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado e transportado no frigorífico a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C por um período máximo de 10 semanas, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso. A embalagem exterior deve ser marcada com a nova data de eliminação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Uma vez descongelada, a vacina não pode ser novamente congelada.

Antes da sua utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados durante até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Após a diluição, conservar a vacina a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas, incluindo até 6 horas para o tempo de transporte. Eliminar qualquer vacina não usada.

Não usar esta vacina se observar a presença de partículas ou descoloração na diluição.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Comirnaty

- A substância ativa da vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) chama-se tozinamerano. Após a diluição, cada frasco para injetáveis contém 10 doses de 0,2 ml com 10 microgramas de tozinamerano.
- Os outros componentes são:
 - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
 - colesterol
 - trometamol
 - cloridrato de trometamol
 - sacarose
 - água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Comirnaty e conteúdo da embalagem

A vacina é uma dispersão de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9) fornecida num frasco para injetáveis multidoso de 10 doses transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha de borracha e tampa laranja de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio.

Apresentações: 10 frascos para injetáveis ou 195 frascos para injetáveis.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabricantes

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Alemanha

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333

- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em

Digitalizar o código com um dispositivo móvel para obter o folheto informativo em diferentes idiomas.



URL: <http://www.comirnatyglobal/>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Administre Comirnaty por via intramuscular após a diluição como uma dose única de 0,2 ml, independentemente do estado de vacinação anterior contra a COVID-19.

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico laranja** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty 10 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável** (crianças dos 5 aos 11 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar; uma embalagem de 10 frascos para injetáveis pode demorar 4 horas a descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes da utilização.
- Ao mover o medicamento para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um total de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Diluição

- Aguarde que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente e inverta suavemente o frasco para injetáveis 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas e opacas de cor branca a esbranquiçada.
- A vacina descongelada tem de ser diluída no frasco para injetáveis de origem com **1,3 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)**, utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 e técnica asséptica.
- Iguale a pressão do frasco para injetáveis antes de retirar a agulha da rolha de borracha do frasco para injetáveis, retirando 1,3 ml de ar para dentro da seringa de diluição vazia.
- Inverta suavemente 10 vezes a dispersão diluída. Não agite.
- A vacina diluída tem de apresentar-se como uma dispersão de cor branca a esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Os frascos para injetáveis diluídos devem ser marcados com a **data e hora de eliminação** apropriadas.
- **Após a diluição**, conservar entre 2 °C a 30 °C e utilizar num período de **12 horas**.
- Não congelar nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

Preparação das doses de 0,2 ml

- Após a diluição, o frasco para injetáveis contém 2,6 ml, a partir dos quais é possível extrair 10 doses de 0,2 ml.
- Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
- Retire 0,2 ml de Comirnaty para crianças com idade entre 5 e 11 anos. Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 10 doses de

um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair dez doses de um único frasco para injetáveis.

- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a diluição.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Comirnaty 3 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável Lactentes e crianças com idade entre 6 meses e 4 anos Vacina de mRNA contra a COVID-19 tozinamerano

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de a criança receber esta vacina, pois contém informação importante para a criança.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança.
- Se a criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Comirnaty e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de a criança receber Comirnaty
3. Como Comirnaty é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Comirnaty
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Comirnaty e para que é utilizado

Comirnaty é uma vacina utilizada para a prevenção da COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2.

Comirnaty 3 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável é administrado a lactentes e crianças com 6 meses a 4 anos de idade.

A vacina faz com que o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) produza anticorpos e células sanguíneas que atuam contra o vírus, dando proteção contra a COVID-19.

Dado que Comirnaty não contém o vírus para induzir a imunidade, não pode provocar COVID-19 à criança.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

2. O que precisa de saber antes de a criança receber Comirnaty

Comirnaty não deve ser administrado

- Se a criança tiver alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança antes de a criança receber a vacina se a criança:

- alguma vez teve uma reação alérgica grave ou problemas respiratórios depois de qualquer vacina injetável ou depois de lhe ter sido administrada esta vacina no passado.
- sentir-se nervosa em relação ao processo de vacinação ou alguma vez desmaiou depois de uma

injeção.

- tem uma doença grave ou infecção com febre alta. No entanto, a criança pode levar a vacina se tiver uma febre ligeira ou uma infecção das vias respiratórias superiores, como uma constipação.
- tem um problema hemorrágico, faz nódoas negras facilmente ou toma um medicamento para prevenir coágulos no sangue.
- tem um sistema imunitário enfraquecido, devido a uma doença como a infecção pelo VIH ou está a tomar medicamentos, tais como corticosteroides, que afetam o seu sistema imunitário.

Existe um risco acrescido de miocardite (inflamação do músculo cardíaco) e de pericardite (inflamação da membrana que envolve o coração) após a vacinação com Comirnaty (ver secção 4). Estas doenças podem desenvolver-se apenas alguns dias após a vacinação e ocorrerem principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino. O risco de miocardite e pericardite parece ser inferior em crianças com idade entre os 5 e 11 anos comparado com as crianças com idade entre os 12 e 17 anos. A maior parte dos casos de miocardite e de pericardite recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais. Após a vacinação, deve estar alerta para sinais de miocardite e pericardite, tais como falta de ar, palpitações e dor no peito, e procurar assistência médica imediata se desenvolver estes sintomas.

Tal como qualquer vacina, Comirnaty pode não proteger todas as pessoas que recebem a vacina e não se sabe quanto tempo dura a proteção.

A eficácia de Comirnaty poderá ser inferior em pessoas imunocomprometidas. Se a criança for imunocomprometida, poderá receber doses adicionais de Comirnaty. Nestes casos, a criança deverá continuar a manter precauções físicas para ajudar a prevenir a COVID-19. Para além disso, os contactos mais próximos da criança deverão ser vacinados, conforme apropriado. Converse com o médico da criança sobre as recomendações individuais apropriadas.

Crianças

Comirnaty 3 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável não é recomendado para crianças com idades entre os 5 e 11 anos.

Existem formulações pediátricas disponíveis para crianças com idade entre os 5 e 11 anos. Para mais informações, consultar o Folheto para outras formulações.

A vacina não é recomendada em lactentes com menos de 6 meses de idade.

Outros medicamentos e Comirnaty

Informe o médico ou farmacêutico da criança se a criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se tiver recebido recentemente outra vacina.

Gravidez e amamentação

Comirnaty 3 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável não se destina a indivíduos com mais de 5 anos de idade.

Para obter pormenores sobre a utilização em indivíduos com mais de 5 anos de idade, queira consultar o Folheto Informativo para outras formulações.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis) podem afetar temporariamente a capacidade da criança de utilizar máquinas ou fazer atividades como andar de bicicleta. Aguarde até que estes efeitos desapareçam antes de a criança retomar atividades que necessitem de maior atenção.

3. Como Comirnaty é administrado

Se o lactente tem 6 meses a menos de 12 meses de idade, irá receber Comirnaty após diluição como uma injeção de 0,2 ml num músculo da coxa. Em crianças ou lactentes com 1 ano de idade ou mais, Comirnaty irá ser administrado após diluição como uma injeção de 0,2 ml num músculo da coxa ou num músculo da parte superior do braço.

Se a criança não completou um esquema de vacinação primário contra a COVID-19 ou se não foi infetada com COVID-19 no passado, vai receber, no máximo, 3 injeções (o número total de doses necessário para o esquema primário). Recomenda-se que a segunda dose seja administrada 3 semanas após a primeira dose, seguida de uma terceira dose, pelo menos, 8 semanas após a segunda dose para completar o esquema primário.

Se a criança completou um esquema de vacinação primário contra a COVID-19 ou se teve COVID-19, irá receber 1 injeção. Se a criança foi vacinada anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, não deve receber uma dose de Comirnaty até, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente.

Se a criança completar 5 anos de idade entre as doses do esquema de vacinação primário, deve concluir o esquema primário com o mesmo nível de dose de 3 microgramas.

Se a criança for imunocomprometida, poderá receber doses adicionais de Comirnaty.

Intercambialidade

A criança poderá receber Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ou Comirnaty Omicron XBB.1.5 (ou uma associação) para o esquema primário, mas sem exceder o número total de doses necessário para o esquema primário. O esquema primário deve ser administrado apenas uma vez à criança.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Comirnaty, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todas as vacinas, Comirnaty pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- irritabilidade (6 meses a < 2 anos de idade)
- local da injeção: dor/sensibilidade, inchaço
- cansaço, dor de cabeça
- sonolência (6 meses a < 2 anos de idade)
- dor muscular, dor nas articulações
- arrepios, febre
- diarreia

Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- náuseas, vômitos
- vermelhidão no local de injeção (“muito frequentes” no grupo dos 6 meses aos 11 anos de idade)
- gânglios linfáticos aumentados (observado com maior frequência após a dose de reforço)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- mal-estar geral, sensação de cansaço ou falta de energia/sono
- dor no braço
- insónia
- comichão no local de injeção

- reações alérgicas como erupção na pele (“frequentes” no grupo dos 6 meses aos < 2 anos de idade) ou comichão
- diminuição do apetite (“muito frequentes” no grupo dos 6 meses aos < 2 anos de idade)
- tonturas
- transpiração excessiva, suores noturnos

Efeitos indesejáveis raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- face temporariamente descaída num dos lados
- reações alérgicas como urticária ou inchaço da face

Efeitos indesejáveis muito raros: podem afetar 1 em cada 10 000 pessoas

- inflamação do músculo cardíaco (miocardite) ou inflamação da membrana que envolve o coração (pericardite) que pode resultar em falta de ar, palpitações ou dor no peito

Efeitos indesejáveis desconhecidos (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

- reação alérgica grave
- inchaço extenso do membro vacinado
- inchaço do rosto (pode ocorrer inchaço do rosto em doentes submetidos a preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis)
- uma reação cutânea que provoca manchas ou pápulas vermelhas com aparência de alvo ou “olho de boi” com um centro vermelho escuro rodeado de anéis de cor vermelha mais clara (eritema multiforme)
- sensação invulgar na pele, como formigueiro ou uma sensação de rastejamento (parestesia)
- diminuição da sensação ou sensibilidade, especialmente na pele (hipostesia)
- fluxo menstrual abundante (a maioria dos casos parece ser de natureza não grave e temporária)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se a criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico, enfermeiro ou farmacêutico da sua criança. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e incluir o número de lote, se disponível. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Comirnaty

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

A informação que se segue sobre conservação, prazo de validade, utilização e manuseamento destina-se aos profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após a receção.

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 2 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Uma vez retirado do congelador, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado e transportado no frigorífico a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C por um período máximo de 10 semanas, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso. A embalagem exterior deve ser marcada com a nova data de eliminação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Uma vez descongelada, a vacina não pode ser novamente congelada.

Antes da sua utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados durante até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Após a diluição, conservar a vacina a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas, incluindo até 6 horas para o tempo de transporte. Eliminar qualquer vacina não usada.

Não usar esta vacina se observar a presença de partículas ou descoloração na diluição.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Comirnaty

- A substância ativa da vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) chama-se tozinamerano. Após a diluição, cada frasco para injetáveis contém 10 doses de 0,2 ml com 3 microgramas de tozinamerano.
- Os outros componentes são:
 - ((4-hidroxibutil)azanodiol)bis(hexano-6,1-diol)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)
 - colesterol
 - trometamol
 - cloridrato de trometamol
 - sacarose
 - água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Comirnaty e conteúdo da embalagem

A vacina é uma dispersão de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9) fornecida num frasco para injetáveis multidose de 10 doses transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha de borracha e tampa castanho-avermelhado de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio.

Apresentações: 10 frascos para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Alemanha

Telefone: +49 6131 9084-0

Fax: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Fabricantes

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Alemanha

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em

Digitalizar o código com um dispositivo móvel para obter o folheto informativo em diferentes idiomas.



URL: <http://www.comirnatyglobal/>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Se a criança não completou um esquema de vacinação primário contra a COVID-19 ou se não tem antecedentes de infeção prévia pelo SARS-CoV-2, administre Comirnaty por via intramuscular após a diluição num esquema de vacinação primário com um máximo de 3 doses (o número total de doses necessário para o esquema primário) (0,2 ml cada); a segunda dose é administrada 3 semanas após a primeira dose, seguido de uma terceira dose, pelo menos, 8 semanas após a segunda dose para completar o esquema de vacinação primário.

Se a criança completou um esquema de vacinação primário contra a COVID-19 ou se tem antecedentes de infeção prévia pelo SARS-CoV-2, administre Comirnaty por via intramuscular após a diluição como uma dose única de 0,2 ml. Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, o indivíduo não deve receber uma dose de Comirnaty até, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente..

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico castanho-avermelhado** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty 3 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável** (lactentes e crianças com idade entre 6 meses e 4 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis multidose for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar; uma embalagem de 10 frascos para injetáveis pode demorar 2 horas a descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes da utilização.
- Ao mover o medicamento para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um total de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Diluição

- Aguarde que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente e inverta suavemente o frasco para injetáveis 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas e opacas de cor branca a esbranquiçada.
- A vacina descongelada tem de ser diluída no frasco para injetáveis de origem com **2,2 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)**, utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 e técnica asséptica.
- Iguale a pressão do frasco para injetáveis antes de retirar a agulha da rolha de borracha do frasco para injetáveis, retirando 2,2 ml de ar para dentro da seringa de diluição vazia.
- Inverta suavemente 10 vezes a dispersão diluída. Não agite.
- A vacina diluída tem de apresentar-se como uma dispersão de cor branca a esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Os frascos para injetáveis diluídos devem ser marcados com a **data e hora de eliminação** apropriadas.
- **Após a diluição**, conservar entre 2 °C a 30 °C e utilizar num período de **12 horas**.
- Não congelar nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

Preparação das doses de 0,2 ml

- Após a diluição, o frasco para injetáveis contém 2,6 ml, a partir dos quais é possível extrair 10 doses de 0,2 ml.
- Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
- Retire 0,2 ml de Comirnaty para lactentes e crianças com idade entre 6 meses e 4 anos. Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair dez doses de um único frasco para injetáveis.
- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a diluição.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramas)/dose dispersão injetável Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos Vacina de mRNA contra a COVID-19 tozinamerano/riltozinamerano

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de receber esta vacina, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Comirnaty Original/Omicron BA.1 e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Comirnaty Original/Omicron BA.1
3. Como Comirnaty Original/Omicron BA.1 é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Comirnaty Original/Omicron BA.1
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Comirnaty Original/Omicron BA.1 e para que é utilizado

Comirnaty Original/Omicron BA.1 é uma vacina utilizada para a prevenção da COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2. É administrado a adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 destina-se apenas a indivíduos que receberam anteriormente, pelo menos, um esquema de vacinação primário contra a COVID-19.

A vacina faz com que o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) produza anticorpos e células sanguíneas que atuam contra o vírus, dando proteção contra a COVID-19.

Dado que Comirnaty Original/Omicron BA.1 não contém o vírus para induzir a imunidade, não pode provocar COVID-19.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

2. O que precisa de saber antes de receber Comirnaty Original/Omicron BA.1

Comirnaty Original/Omicron BA.1 não deve ser administrado

- se tiver alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber a vacina se:

- alguma vez teve uma reação alérgica grave ou problemas respiratórios depois de qualquer vacina injetável ou depois de lhe ter sido administrada esta vacina no passado.
- sentir-se nervoso em relação ao processo de vacinação ou alguma vez desmaiou depois de uma injeção.

- tem uma doença grave ou infecção com febre alta. No entanto, pode levar a vacina se tiver uma febre ligeira ou uma infecção das vias respiratórias superiores, como uma constipação.
- tem um problema hemorrágico, faz nódoas negras facilmente ou toma um medicamento para prevenir coágulos no sangue.
- tem um sistema imunitário enfraquecido, devido a uma doença como a infecção pelo VIH ou está a tomar medicamentos, tais como corticosteroides, que afetam o seu sistema imunitário.

Existe um risco acrescido de miocardite (inflamação do músculo cardíaco) e de pericardite (inflamação da membrana que envolve o coração) após a vacinação com Comirnaty (ver secção 4). Estas doenças podem desenvolver-se apenas alguns dias após a vacinação e ocorrerem principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino. O risco de miocardite e pericardite parece ser inferior em crianças com idade entre os 5 e 11 anos comparado com as crianças com idade entre os 12 e 17 anos. A maior parte dos casos de miocardite e de pericardite recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais. Após a vacinação, deve estar alerta para sinais de miocardite e pericardite, tais como falta de ar, palpitações e dor no peito, e procurar assistência médica imediata se desenvolver estes sintomas.

Tal como qualquer vacina, Comirnaty Original/Omicron BA.1 pode não proteger todas as pessoas que recebem a vacina e não se sabe quanto tempo dura a proteção.

A eficácia de Comirnaty Original/Omicron BA.1 poderá ser inferior em pessoas imunocomprometidas. Se for imunocomprometido, poderá receber doses adicionais de Comirnaty Original/Omicron BA.1. Nestes casos, deverá continuar a manter precauções físicas para ajudar a prevenir a COVID-19. Para além disso, os seus contactos mais próximos deverão ser vacinados, conforme apropriado. Converse com o seu médico sobre as recomendações individuais apropriadas.

Crianças

Não se recomenda a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramas)/dose dispersão injetável em crianças com menos de 12 anos de idade.

Existem formulações pediátricas disponíveis para lactentes com idade igual ou superior a 6 meses e crianças com menos de 12 anos de idade. Para mais informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de outras formulações.

A vacina não é recomendada para lactentes com menos de 6 meses de idade.

Outros medicamentos e Comirnaty Original/Omicron BA.1

Informe o médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se tiver recebido recentemente outra vacina.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou se pensa estar grávida, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de receber esta vacina.

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.1 durante a gravidez. Contudo, uma quantidade elevada de dados de mulheres grávidas vacinadas com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez não revelaram efeitos negativos na gravidez ou nos recém-nascidos. Embora os dados sobre os efeitos na gravidez ou nos recém-nascidos depois da vacinação durante o primeiro trimestre sejam limitados, não se observou qualquer alteração no risco de aborto. Comirnaty Original/Omicron BA.1 pode ser utilizado durante a gravidez.

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.1 durante a amamentação. Contudo, não se antecipam efeitos para os recém-nascidos/lactentes amamentados. Dados de mulheres que estavam a amamentar após a vacinação com a vacina Comirnaty aprovada

inicialmente não revelaram qualquer risco de efeitos adversos em recém-nascidos/lactentes amamentados. Comirnaty Original/Omicron BA.1 pode ser utilizado durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis) podem afetar temporariamente a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Aguarde até que estes efeitos desapareçam antes de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como Comirnaty Original/Omicron BA.1 é administrado

Comirnaty Original/Omicron BA.1 é administrado como uma injeção de 0,3 ml num músculo da parte superior do seu braço.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 destina-se apenas a indivíduos que receberam anteriormente, pelo menos, um esquema de vacinação primário contra a COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 pode ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente de uma vacina contra a COVID-19.

Informe-se junto do seu profissional de saúde acerca da elegibilidade e a altura certa para a dose de reforço.

Se for imunocomprometido, poderá receber doses adicionais de Comirnaty Original/Omicron BA.1.

Para pormenores sobre o esquema de vacinação primário em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos, consultar o Folheto Informativo para outras formulações.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.1, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todas as vacinas, Comirnaty Original/Omicron BA.1 pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- local da injeção: dor, inchaço
- cansaço
- dor de cabeça, dor muscular, dor nas articulações
- arrepios, febre
- diarreia

Alguns destes efeitos indesejáveis foram ligeiramente mais frequentes em adolescentes com 12 a 15 anos de idade do que nos adultos.

Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- vermelhidão no local de injeção
- náuseas, vómitos
- gânglios linfáticos aumentados (observado com maior frequência após a dose de reforço)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- mal-estar geral, sensação de cansaço ou falta de energia/sono
- dor no braço
- insónia

- comichão no local de injeção
- reações alérgicas como erupção na pele ou comichão
-
- diminuição do apetite
- tonturas
- transpiração excessiva, suores noturnos

Efeitos indesejáveis raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- face temporariamente descaída num dos lados
- reações alérgicas como urticária ou inchaço da face

Efeitos indesejáveis muito raros: podem afetar 1 em cada 10 000 pessoas

- inflamação do músculo cardíaco (miocardite) ou inflamação da membrana que envolve o coração (pericardite) que pode resultar em falta de ar, palpitações ou dor no peito

Efeitos indesejáveis desconhecidos (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

- reação alérgica grave
- inchaço extenso do membro vacinado
- inchaço do rosto (pode ocorrer inchaço do rosto em doentes submetidos a preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis)
- uma reação cutânea que provoca manchas ou pápulas vermelhas com aparência de alvo ou “olho de boi” com um centro vermelho escuro rodeado de anéis de cor vermelha mais clara (eritema multiforme)
- sensação invulgar na pele, como formigueiro ou uma sensação de rastejamento (parestesia)
- diminuição da sensação ou sensibilidade, especialmente na pele (hipostesia)
- fluxo menstrual abundante (a maioria dos casos parece ser de natureza não grave e temporária)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e incluir o número de lote, se disponível. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Comirnaty Original/Omicron BA.1

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

A informação que se segue sobre conservação, prazo de validade, utilização e manuseamento destina-se aos profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após a receção.

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 6 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Uma vez retirado do congelador, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado e transportado refrigerado a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante um período máximo de 10 semanas, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso. A embalagem exterior deve ser marcada com a nova data de eliminação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Uma vez descongelada, a vacina não pode ser novamente congelada.

Antes da sua utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados durante até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Após a primeira perfuração, conservar a vacina a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas, incluindo até 6 horas para o tempo de transporte. Eliminar qualquer vacina não usada.

Não usar esta vacina se observar a presença de partículas ou descoloração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Comirnaty Original/Omicron BA.1

- As substâncias ativas da vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) chamam-se tozinamerano e riltozinamerano. Cada frasco para injetáveis contém 6 doses de 0,3 ml com 15 microgramas de tozinamerano (Original) e 15 mg de riltozinamerano (Omicron BA.1) por dose.
- Os outros componentes são:
 - ((4-hidroxibutil)azanodii)bis(hexano-6,1-dii)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
 - colesterol
 - trometamol
 - cloridrato de trometamol
 - sacarose
 - água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Comirnaty Original/Omicron BA.1 e conteúdo da embalagem

A vacina é uma dispersão de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9) fornecida num frasco para injetáveis multidose de 6 doses transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha de borracha e tampa cinzenta de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio.

Embalagens de 10 frascos para injetáveis ou 195 frascos para injetáveis.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabricantes

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Alemanha

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em

Digitalizar o código com um dispositivo móvel para obter o folheto informativo em diferentes idiomas.



URL: <http://www.comirnatyglobal/>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

A dose de Comirnaty Original/Omicron BA.1 é de 0,3 ml administrados por via intramuscular.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 destina-se apenas a indivíduos que receberam anteriormente, pelo menos, um esquema de vacinação primário contra a COVID-19.

Deve existir um intervalo de, pelo menos, 3 meses entre a administração de Comirnaty Original/Omicron BA.1 e a última dose anterior de uma vacina contra a COVID-19.

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty Original/Omicron BA.1 deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico cinzenta** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramas)/dose dispersão injetável** (idade igual ou superior a 12 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar; uma embalagem de 10 frascos para injetáveis pode demorar 6 horas a descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes de utilizar.
- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um período máximo de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Preparação das doses de 0,3 ml

- Antes de utilizar, misture invertendo suavemente 10 vezes os frascos para injetáveis. Não agite.
- Antes de misturar, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas de cor branca a esbranquiçada.

- Depois de misturada, a vacina deve apresentar-se como uma dispersão esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
- Retire 0,3 ml de Comirnaty Original/Omicron BA.1.
Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.
- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Registe a data/hora apropriada no frasco para injetáveis. Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a primeira perfuração.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramas)/dose dispersão injetável Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos Vacina de mRNA contra a COVID-19 tozinamerano/famtozinamerano

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de receber esta vacina, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Como Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e para que é utilizado

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 é uma vacina utilizada para a prevenção da COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2. É administrado a adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade.

A vacina faz com que o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) produza anticorpos e células sanguíneas que atuam contra o vírus, dando proteção contra a COVID-19.

Dado que Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 não contém o vírus para induzir a imunidade, não pode provocar COVID-19.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

2. O que precisa de saber antes de receber Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 não deve ser administrado

- se tiver alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber a vacina se:

- alguma vez teve uma reação alérgica grave ou problemas respiratórios depois de qualquer vacina injetável ou depois de lhe ter sido administrada esta vacina no passado.
- sentir-se nervoso em relação ao processo de vacinação ou alguma vez desmaiou depois de uma injeção.
- tem uma doença grave ou infeção com febre alta. No entanto, pode levar a vacina se tiver uma febre ligeira ou uma infeção das vias respiratórias superiores, como uma constipação.
- tem um problema hemorrágico, faz nódoas negras facilmente ou toma um medicamento para

- prevenir coágulos no sangue.
- tem um sistema imunitário enfraquecido, devido a uma doença como a infecção pelo VIH ou está a tomar medicamentos, tais como corticosteroides, que afetam o seu sistema imunitário.

Existe um risco acrescido de miocardite (inflamação do músculo cardíaco) e de pericardite (inflamação da membrana que envolve o coração) após a vacinação com Comirnaty (ver secção 4). Estas doenças podem desenvolver-se apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino. O risco de miocardite e pericardite parece ser inferior em crianças com idade entre os 5 e 11 anos comparado com as crianças com idade entre os 12 e 17 anos. A maior parte dos casos de miocardite e de pericardite recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais. Após a vacinação, deve estar alerta para sinais de miocardite e pericardite, tais como falta de ar, palpitações e dor no peito, e procurar assistência médica imediata se desenvolver estes sintomas.

Tal como qualquer vacina, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode não proteger todas as pessoas que recebem a vacina e não se sabe quanto tempo dura a proteção.

A eficácia de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 poderá ser inferior em pessoas imunocomprometidas. Se for imunocomprometido, poderá receber doses adicionais de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Nestes casos, deverá continuar a manter precauções físicas para ajudar a prevenir a COVID-19. Para além disso, os seus contactos mais próximos deverão ser vacinados, conforme apropriado. Converse com o seu médico sobre as recomendações individuais apropriadas.

Crianças

Não se recomenda a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramas)/dose dispersão injetável em crianças com menos de 12 anos de idade.

Existem formulações pediátricas disponíveis para lactentes com idade igual ou superior a 6 meses e crianças com menos de 12 anos de idade. Para mais informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de outras formulações.

A vacina não é recomendada para lactentes com menos de 6 meses de idade.

Outros medicamentos e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Informe o médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se tiver recebido recentemente outra vacina.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou se pensa estar grávida, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de receber esta vacina.

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante a gravidez. Contudo, uma quantidade elevada de dados de mulheres grávidas vacinadas com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez não revelaram efeitos negativos na gravidez ou nos recém-nascidos. Embora os dados sobre os efeitos na gravidez ou nos recém-nascidos depois da vacinação durante o primeiro trimestre sejam limitados, não se observou qualquer alteração no risco de aborto. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode ser utilizado durante a gravidez.

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante a amamentação. Contudo, não se antecipam efeitos para os recém-nascidos/lactentes amamentados. Dados de mulheres que estavam a amamentar após a vacinação com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente não revelaram qualquer risco de efeitos adversos em recém-nascidos/lactentes amamentados. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode ser utilizado durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis) podem afetar temporariamente a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Aguarde até que estes efeitos desapareçam antes de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 é administrado

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 é administrado como uma injeção de 0,3 ml num músculo da parte superior do seu braço.

Irá receber 1 injeção, independentemente de ter recebido uma vacina contra a COVID-19 anteriormente.

Se foi vacinado anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, não deve receber uma dose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 até, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente.

Se for imunocomprometido, poderá receber doses adicionais de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todas as vacinas, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- local da injeção: dor, inchaço
- cansaço, dor de cabeça
- dor muscular, dor nas articulações
- arrepios, febre
- diarreia

Alguns destes efeitos indesejáveis foram ligeiramente mais frequentes em adolescentes com 12 a 15 anos de idade do que nos adultos.

Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- vermelhidão no local de injeção
- náuseas, vômitos
- gânglios linfáticos aumentados (observado com maior frequência após a dose de reforço)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- mal-estar geral, sensação de cansaço ou falta de energia/sono
- dor no braço
- insónia
- comichão no local de injeção
- reações alérgicas como erupção na pele ou comichão
- diminuição do apetite
- tonturas
- transpiração excessiva, suores noturnos

Efeitos indesejáveis raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- face temporariamente descaída num dos lados
- reações alérgicas como urticária ou inchaço da face

Efeitos indesejáveis muito raros: podem afetar 1 em cada 10 000 pessoas

- inflamação do músculo cardíaco (miocardite) ou inflamação da membrana que envolve o coração (pericardite) que pode resultar em falta de ar, palpitações ou dor no peito

Efeitos indesejáveis desconhecidos (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

- reação alérgica grave
- inchaço extenso do membro vacinado
- inchaço do rosto (pode ocorrer inchaço do rosto em doentes submetidos a preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis)
- uma reação cutânea que provoca manchas ou pápulas vermelhas com aparência de alvo ou “olho de boi” com um centro vermelho escuro rodeado de anéis de cor vermelha mais clara (eritema multiforme)
- sensação invulgar na pele, como formigueiro ou uma sensação de rastejamento (parestesia)
- diminuição da sensação ou sensibilidade, especialmente na pele (hipostesia)
- fluxo menstrual abundante (a maioria dos casos parece ser de natureza não grave e temporária)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e incluir o número de lote, se disponível. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

A informação que se segue sobre conservação, prazo de validade, utilização e manuseamento destina-se aos profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após a receção.

Frascos para injetáveis de dose única: se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis de dose única da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 2 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frascos para injetáveis multidoses: se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 6 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frascos para injetáveis descongelados: uma vez retirado do congelador, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado e transportado refrigerado a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante um período máximo de 10 semanas, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso. A embalagem exterior deve ser marcada com a nova data de eliminação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Uma vez descongelada, a vacina não pode ser novamente congelada.

Antes da sua utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados durante até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Frascos para injetáveis abertos: após a primeira perfuração, conservar a vacina a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas, incluindo até 6 horas para o tempo de transporte. Eliminar qualquer vacina não usada.

Não usar esta vacina se observar a presença de partículas ou descoloração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- As substâncias ativas da vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) chamam-se tozinamerano e famtozinamerano.
 - Cada frasco para injetáveis de dose única contém 1 dose de 0,3 ml com 15 microgramas de tozinamerano (Original) e 15 mg de famtozinamerano (Ómicron BA.4-5) por dose.
 - Cada frasco para injetáveis multidose contém 6 doses de 0,3 ml com 15 microgramas de tozinamerano (Original) e 15 mg de famtozinamerano (Ómicron BA.4-5) por dose.
- Os outros componentes são:
 - ((4-hidroxibutil)azanodiol)bis(hexano-6,1-diol)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
 - colesterol
 - trometamol
 - cloridrato de trometamol
 - sacarose
 - água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e conteúdo da embalagem

A vacina é uma dispersão de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9) fornecida de duas formas:

- Num frasco para injetáveis de dose única de 1 dose transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha de borracha e tampa cinzenta de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio; ou
- Num frasco para injetáveis multidose de 6 doses transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha de borracha e tampa cinzenta de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio.

Embalagens de 10 frascos para injetáveis de dose única

Embalagens de 10 frascos para injetáveis multidose ou 195 frascos para injetáveis multidose

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Alemanha

Telefone: +49 6131 9084-0

Fax: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Fabricantes

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Alemanha

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em

Digitalizar o código com um dispositivo móvel para obter o folheto informativo em diferentes idiomas.



URL: <http://www.comirnatyglobal/>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Administre Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 por via intramuscular como uma dose única de 0,3 ml, independentemente do estado de vacinação anterior contra a COVID-19.

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico cinzenta** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramas)/dose dispersão injetável** (idade igual ou superior a 12 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes de utilizar.
 - Frascos para injetáveis de dose única: uma embalagem de 10 frascos para injetáveis de dose única pode demorar 2 horas a descongelar.
 - Frascos para injetáveis multidose: uma embalagem de 10 frascos para injetáveis multidose pode demorar 6 horas a descongelar.
- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um período máximo de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Preparação das doses de 0,3 ml

- Antes de utilizar, misture invertendo suavemente 10 vezes os frascos para injetáveis. Não agite.

- Antes de misturar, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas de cor branca a esbranquiçada.
- Depois de misturada, a vacina deve apresentar-se como uma dispersão esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Verifique se o frasco para injetáveis é de dose única ou multidose e siga as instruções de manuseamento aplicáveis a seguir fornecidas:
 - Frascos para injetáveis de dose única
 - Retire uma única dose de 0,3 ml de vacina.
 - Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
 - Frasco para injetáveis multidose
 - Os frascos para injetáveis multidose contêm 6 doses de 0,3 ml cada.
 - Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
 - Retire 0,3 ml de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Registe a data/hora apropriada no frasco para injetáveis. Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a primeira perfuração.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramas)/dose concentrado para dispersão injetável

Crianças com idade entre 5 e 11 anos

Vacina de mRNA contra a COVID-19

tozinamerano/famtozinamerano

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de a criança receber esta vacina, pois contém informação importante para a criança.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança.
- Se a criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de a criança receber Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Como Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e para que é utilizado

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 é uma vacina utilizada para a prevenção da COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2. É administrado a crianças com 5 a 11 anos de idade.

A vacina faz com que o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) produza anticorpos e células sanguíneas que atuam contra o vírus, dando proteção contra a COVID-19.

Dado que Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 não contém o vírus para induzir a imunidade, não pode provocar COVID-19 à criança.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

2. O que precisa de saber antes de a criança receber Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 não deve ser administrado

- Se a criança tiver alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança antes de a criança receber a vacina se a criança:

- alguma vez teve uma reação alérgica grave ou problemas respiratórios depois de qualquer vacina injetável ou depois de lhe ter sido administrada esta vacina no passado.
- sentir-se nervosa em relação ao processo de vacinação ou alguma vez desmaiou depois de uma injeção.

- tem uma doença grave ou infecção com febre alta. No entanto, a criança pode levar a vacina se tiver uma febre ligeira ou uma infecção das vias respiratórias superiores, como uma constipação.
- tem um problema hemorrágico, faz nódos negros facilmente ou toma um medicamento para prevenir coágulos no sangue.
- tem um sistema imunitário enfraquecido, devido a uma doença como a infecção pelo VIH ou está a tomar medicamentos, tais como corticosteroides, que afetam o seu sistema imunitário.

Existe um risco acrescido de miocardite (inflamação do músculo cardíaco) e de pericardite (inflamação da membrana que envolve o coração) após a vacinação com Comirnaty (ver secção 4). Estas doenças podem desenvolver-se apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino. O risco de miocardite e pericardite parece ser inferior em crianças com idade entre os 5 e 11 anos comparado com as crianças com idade entre os 12 e 17 anos. A maior parte dos casos de miocardite e de pericardite recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais. Após a vacinação, deve estar alerta para sinais de miocardite e pericardite, tais como falta de ar, palpitações e dor no peito, e procurar assistência médica imediata se desenvolver estes sintomas.

Tal como qualquer vacina, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode não proteger todas as pessoas que recebem a vacina e não se sabe quanto tempo dura a proteção.

A eficácia de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 poderá ser inferior em pessoas imunocomprometidas. Se a criança for imunocomprometida, poderá receber doses adicionais de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Nestes casos, a criança deverá continuar a manter precauções físicas para ajudar a prevenir a COVID-19. Para além disso, os contactos mais próximos da criança deverão ser vacinados, conforme apropriado. Converse com o médico da criança sobre as recomendações individuais apropriadas.

Crianças

Não se recomenda a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramas)/dose concentrado para dispersão injetável em crianças com menos de 5 anos de idade.

Existem formulações pediátricas disponíveis para lactentes e crianças com idade entre 6 meses e 4 anos. Para mais informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de outras formulações.

A vacina não é recomendada para lactentes com menos de 6 meses de idade.

Outros medicamentos e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Informe o médico ou farmacêutico da criança se a criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se tiver recebido recentemente outra vacina.

Gravidez e amamentação

Se a sua filha está grávida, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de a sua filha receber esta vacina.

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante a gravidez. Contudo, uma grande quantidade de informações provenientes de mulheres grávidas vacinadas com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou efeitos negativos na gravidez ou no recém-nascido. Embora as informações sobre a gravidez ou o recém-nascido após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam limitadas, não se observou qualquer alteração no risco de aborto. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode ser utilizado durante a gravidez.

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante a amamentação. Contudo, não se antecipam efeitos para os recém-nascidos/lactentes

amamentados. Dados de mulheres que estavam a amamentar após a vacinação com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente não revelaram qualquer risco de efeitos adversos em recém-nascidos/lactentes amamentados. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode ser utilizado durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis) podem afetar temporariamente a capacidade da criança de utilizar máquinas ou fazer atividades como andar de bicicleta. Aguarde até que estes efeitos desapareçam antes de a criança retomar atividades que necessitem de maior atenção.

3. Como Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 é administrado

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 é administrado após diluição como uma injeção de 0,2 ml num músculo da parte superior do braço da criança.

A criança irá receber 1 injeção, independentemente de ter recebido uma vacina contra a COVID-19 anteriormente.

Se a criança foi vacinada anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, não deve receber uma dose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 até, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente.

Se a criança for imunocomprometida, poderá receber doses adicionais de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todas as vacinas, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- local da injeção: dor, inchaço
- cansaço, dor de cabeça
- dor muscular, dor nas articulações
- arrepios, febre
- diarreia

Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- náuseas, vômitos
- vermelhidão no local de injeção (“muito frequentes” no grupo dos 5 aos 11 anos de idade)
- gânglios linfáticos aumentados (observado com maior frequência após a dose de reforço)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- mal-estar geral, sensação de cansaço ou falta de energia/sono
- dor no braço
- insónia
- comichão no local de injeção
- reações alérgicas como erupção na pele ou comichão
-
- diminuição do apetite
- tonturas
- transpiração excessiva, suores noturnos

Efeitos indesejáveis raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- face temporariamente descaída num dos lados
- reações alérgicas como urticária ou inchaço da face

Efeitos indesejáveis muito raros: podem afetar 1 em cada 10 000 pessoas

- inflamação do músculo cardíaco (miocardite) ou inflamação da membrana que envolve o coração (pericardite) que pode resultar em falta de ar, palpitações ou dor no peito

Efeitos indesejáveis desconhecidos (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

- reação alérgica grave
- inchaço extenso do membro vacinado
- inchaço do rosto (pode ocorrer inchaço do rosto em doentes submetidos a preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis)
- uma reação cutânea que provoca manchas ou pápulas vermelhas com aparência de alvo ou “olho de boi” com um centro vermelho escuro rodeado de anéis de cor vermelha mais clara (eritema multiforme)
- sensação invulgar na pele, como formigueiro ou uma sensação de rastejamento (parestesia)
- diminuição da sensação ou sensibilidade, especialmente na pele (hipostesia)
- fluxo menstrual abundante (a maioria dos casos parece ser de natureza não grave e temporária)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se a criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e incluir o número de lote, se disponível. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

A informação que se segue sobre conservação, prazo de validade, utilização e manuseamento destina-se aos profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após a receção.

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 4 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Uma vez retirado do congelador, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado e transportado no frigorífico a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C por um período máximo de 10 semanas, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso. A embalagem exterior deve ser marcada com a nova data de eliminação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Uma vez descongelada, a vacina não pode ser novamente congelada.

Antes da sua utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados durante até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Após a diluição, conservar a vacina a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas, incluindo até 6 horas para o tempo de transporte. Eliminar qualquer vacina não usada.

Não usar esta vacina se observar a presença de partículas ou descoloração na diluição.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- As substâncias ativas da vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) chamam-se tozinamerano e famtozinamerano. Após a diluição, cada frasco para injetáveis contém 10 doses de 0,2 ml com 5 microgramas de tozinamerano (Original) e 5 microgramas de famtozinamerano (Ómicron BA.4-5) por dose.
- Os outros componentes são:
 - ((4-hidroxibutil)azanodiiil)bis(hexano-6,1-diiil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
 - colesterol
 - trometamol
 - cloridrato de trometamol
 - sacarose
 - água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e conteúdo da embalagem

A vacina é uma dispersão de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9) fornecida num frasco para injetáveis multidose de 10 doses transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha de borracha e tampa laranja de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio.

Apresentações: 10 frascos para injetáveis ou 195 frascos para injetáveis
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabricantes

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Alemanha

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em

Digitalizar o código com um dispositivo móvel para obter o folheto informativo em diferentes idiomas.



URL: <http://www.comirnatyglobal/>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Administre Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 por via intramuscular após a diluição como uma dose única de 0,2 ml, independentemente do estado de vacinação anterior contra a COVID-19.

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico laranja** e que o **nome do medicamento é Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramas)/dose dispersão injetável** (crianças com idade entre 5 e 11 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes de utilizar.
- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um período máximo de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Diluição

- Aguarde que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente e inverta suavemente o frasco para injetáveis 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas e opacas de cor branca a esbranquiçada.
- A vacina descongelada tem de ser diluída no frasco para injetáveis de origem com **1,3 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)**, utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 e técnica asséptica.
- Iguale a pressão do frasco para injetáveis antes de retirar a agulha da rolha de borracha do frasco para injetáveis, retirando 1,3 ml de ar para dentro da seringa de diluição vazia.
- Inverta suavemente 10 vezes a dispersão diluída. Não agite.
- A vacina diluída tem de apresentar-se como uma dispersão de cor branca a esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Os frascos para injetáveis diluídos devem ser marcados com a **data e hora de eliminação** apropriada.
- **Após a diluição**, conservar entre 2 °C a 30 °C e utilizar num período de **12 horas**.
- Não congelar nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

Preparação das doses de 0,2 ml

- Após a diluição, o frasco para injetáveis contém 2,6 ml, a partir dos quais é possível extrair 10 doses de 0,2 ml.
- Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
- Retire 0,2 ml de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 para crianças com idade entre 5 e 11 anos.
Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.
- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Registe a data/hora apropriada no frasco para injetáveis. Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a primeira perfuração.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramas)/dose dispersão injetável Crianças com idade entre os 5 a 11 anos Vacina de mRNA contra a COVID-19 tozinamerano/famtozinamerano

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de a criança receber esta vacina, pois contém informação importante para a criança.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança.
- Se a criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de a criança receber Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Como Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e para que é utilizado

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 é uma vacina utilizada para a prevenção da COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2. É administrado a crianças com idade entre os 5 a 11 anos.

A vacina faz com que o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) produza anticorpos e células sanguíneas que atuam contra o vírus, dando proteção contra a COVID-19.

Dado que Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 não contém o vírus para induzir a imunidade, não pode provocar COVID-19 à criança.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

2. O que precisa de saber antes de a criança receber Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 não deve ser administrado

- se a criança tiver alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança antes de a criança receber a vacina se a criança:

- alguma vez teve uma reação alérgica grave ou problemas respiratórios depois de qualquer vacina injetável ou depois de lhe ter sido administrada esta vacina no passado.
- sentir-se nervosa em relação ao processo de vacinação ou alguma vez desmaiou depois de uma injeção.
- tem uma doença grave ou infeção com febre alta. No entanto, a criança pode levar a vacina se

- tiver uma febre ligeira ou uma infecção das vias respiratórias superiores, como uma constipação.
- tem um problema hemorrágico, faz nódos negros facilmente ou toma um medicamento para prevenir coágulos no sangue.
- tem um sistema imunitário enfraquecido, devido a uma doença como a infecção pelo VIH ou está a tomar medicamentos, tais como corticosteroides, que afetam o seu sistema imunitário.

Existe um risco acrescido de miocardite (inflamação do músculo cardíaco) e de pericardite (inflamação da membrana que envolve o coração) após a vacinação com Comirnaty (ver secção 4). Estas doenças podem desenvolver-se apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino. O risco de miocardite e pericardite parece ser inferior em crianças com idade entre os 5 e 11 anos comparado com as crianças com idade entre os 12 e 17 anos. A maior parte dos casos de miocardite e de pericardite recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais. Após a vacinação, deve estar alerta para sinais de miocardite e pericardite, tais como falta de ar, palpitações e dor no peito, e procurar assistência médica imediata se desenvolver estes sintomas.

Tal como qualquer vacina, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode não proteger todas as pessoas que recebem a vacina e não se sabe quanto tempo dura a proteção.

A eficácia de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 poderá ser inferior em pessoas imunocomprometidas. Se a criança for imunocomprometida, poderá receber doses adicionais de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Nestes casos, a criança deverá continuar a manter precauções físicas para ajudar a prevenir a COVID-19. Para além disso, os contactos mais próximos da criança deverão ser vacinados, conforme apropriado. Converse com o médico da criança sobre as recomendações individuais apropriadas.

Crianças

Não se recomenda a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramas)/dose dispersão injetável em crianças com menos de 5 anos de idade.

Existem formulações pediátricas disponíveis para lactentes e crianças com idade entre 6 meses e 4 anos. Para mais informações, consultar o Folheto Informativo para outras formulações.

A vacina não é recomendada para lactentes com menos de 6 meses de idade.

Outros medicamentos e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Informe o médico ou farmacêutico da criança se a criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se tiver recebido recentemente outra vacina.

Gravidez e amamentação

Se a sua filha está grávida, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de a sua filha receber esta vacina.

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante a gravidez. Contudo, uma quantidade elevada de dados de mulheres grávidas vacinadas com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez não revelaram efeitos negativos na gravidez ou nos recém-nascidos. Embora os dados sobre os efeitos na gravidez ou nos recém-nascidos depois da vacinação durante o primeiro trimestre sejam limitados, não se observou qualquer alteração no risco de aborto. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode ser utilizado durante a gravidez.

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante a amamentação. Contudo, não se antecipam efeitos para os recém-nascidos/lactentes amamentados. Dados de mulheres que estavam a amamentar após a vacinação com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente não revelaram qualquer risco de efeitos adversos em recém-

nascidos/lactentes amamentados. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode ser utilizado durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis) podem afetar temporariamente a capacidade da criança de utilizar máquinas ou fazer atividades como andar de bicicleta. Aguarde até que estes efeitos desapareçam antes de a criança retomar atividades que necessitem de maior atenção

3. Como Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 é administrado

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 é administrado como uma injeção de 0,3 ml num músculo da parte superior do braço da criança.

A criança irá receber 1 injeção, independentemente de ter recebido uma vacina contra a COVID-19 anteriormente.

Se a criança foi vacinada anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, não deve receber uma dose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 até, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente.

Se a criança for imunocomprometida, poderá receber doses adicionais de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todas as vacinas, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- local da injeção: dor, inchaço
- cansaço, dor de cabeça
- dor muscular, dor nas articulações
- arrepios, febre
- diarreia

Alguns destes efeitos indesejáveis foram ligeiramente mais frequentes em adolescentes com 12 a 15 anos de idade do que nos adultos.

Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- náuseas, vômitos
- vermelhidão no local de injeção (“muito frequentes” no grupo dos 5 aos 11 anos de idade)
- gânglios linfáticos aumentados (observado com maior frequência após a dose de reforço)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- mal-estar geral, sensação de cansaço ou falta de energia/sono
- dor no braço
- insónia
- comichão no local de injeção
- reações alérgicas como erupção na pele ou comichão
- diminuição do apetite
- tonturas
- transpiração excessiva, suores noturnos

Efeitos indesejáveis raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- face temporariamente descaída num dos lados
- reações alérgicas como urticária ou inchaço da face

Efeitos indesejáveis muito raros: podem afetar 1 em cada 10 000 pessoas

- inflamação do músculo cardíaco (miocardite) ou inflamação da membrana que envolve o coração (pericardite) que pode resultar em falta de ar, palpitações ou dor no peito

Efeitos indesejáveis desconhecidos (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

- reação alérgica grave
- inchaço extenso do membro vacinado
- inchaço do rosto (pode ocorrer inchaço do rosto em doentes submetidos a preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis)
- uma reação cutânea que provoca manchas ou pápulas vermelhas com aparência de alvo ou “olho de boi” com um centro vermelho escuro rodeado de anéis de cor vermelha mais clara (eritema multiforme)
- sensação invulgar na pele, como formigueiro ou uma sensação de rastejamento (parestesia)
- diminuição da sensação ou sensibilidade, especialmente na pele (hipostesia)
- fluxo menstrual abundante (a maioria dos casos parece ser de natureza não grave e temporária)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se a criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e incluir o número de lote, se disponível. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

A informação que se segue sobre conservação, prazo de validade, utilização e manuseamento destina-se aos profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após a receção.

Frascos para injetáveis de dose única: se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis de dose única da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 2 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frascos para injetáveis multidoses: se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 6 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frascos para injetáveis descongelados: uma vez retirado do congelador, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado e transportado refrigerado a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante um período máximo de 10 semanas, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso. A embalagem exterior deve ser marcada com a nova data de eliminação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Uma vez descongelada, a vacina não pode ser novamente congelada.

Antes da sua utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados durante até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Frascos para injetáveis abertos: após a primeira perfuração, conservar a vacina a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas, incluindo até 6 horas para o tempo de transporte. Eliminar qualquer vacina não usada.

Não usar esta vacina se observar a presença de partículas ou descoloração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- As substâncias ativas da vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) chamam-se tozinamerano e famtozinamerano.
 - Cada frasco para injetáveis de dose única contém 1 dose de 0,3 ml com 5 microgramas de tozinamerano (Original) e 5 mg de famtozinamerano (Ómicron BA.4-5) por dose.
 - Cada frasco para injetáveis multidose contém 6 doses de 0,3 ml com 5 microgramas de tozinamerano (Original) e 5 mg de famtozinamerano (Ómicron BA.4-5) por dose.
- Os outros componentes são:
 - ((4-hidroxibutil)azanodil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
 - colesterol
 - trometamol
 - cloridrato de trometamol
 - sacarose
 - água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e conteúdo da embalagem

A vacina é uma dispersão transparente a ligeiramente opalescente (pH: 6,9 – 7,9) fornecida de duas formas:

- Num frasco para injetáveis de dose única de 1 dose transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha de borracha e tampa azul de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio; ou
- Num frasco para injetáveis multidose de 6 doses transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha de borracha e tampa azul de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio.

Embalagens de 10 frascos para injetáveis de dose única

Embalagens de 10 frascos para injetáveis multidose

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabricantes

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Alemanha

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em

Digitalizar o código com um dispositivo móvel para obter o folheto informativo em diferentes idiomas.



URL: <http://www.comirnatyglobal/>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Administre Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 por via intramuscular como uma dose única de 0,3 ml, independentemente do estado de vacinação anterior contra a COVID-19.

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico azul** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramas)/dose dispersão injetável** (crianças entre 5 e 11 anos de idade).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes de utilizar.
 - Frascos para injetáveis de dose única: uma embalagem de 10 frascos para injetáveis de dose única pode demorar 2 horas a descongelar.
 - Frascos para injetáveis multidose: uma embalagem de 10 frascos para injetáveis multidose pode demorar 6 horas a descongelar.
- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um período máximo de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Preparação das doses de 0,3 ml

- Antes de utilizar, misture invertendo suavemente 10 vezes os frascos para injetáveis. Não agite.
- Antes de misturar, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas de cor branca a esbranquiçada.
- Depois de misturada, a vacina deve apresentar-se como uma dispersão transparente a ligeiramente opalescente, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Verifique se o frasco para injetáveis é de dose única ou multidose e siga as instruções de manuseamento aplicáveis a seguir fornecidas:
 - Frascos para injetáveis de dose única
 - Retire uma única dose de 0,3 ml de vacina.
 - Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
 - Frasco para injetáveis multidose
 - Os frascos para injetáveis multidose contêm 6 doses de 0,3 ml cada.
 - Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
 - Retire 0,3 ml de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 para crianças entre 5 e 11 anos de idade.

Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Registe a data/hora apropriada no frasco para injetáveis. Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a primeira perfuração.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramas)/dose concentrado para dispersão injetável

Lactentes e crianças com idade entre 6 meses e 4 anos

Vacina de mRNA contra a COVID-19

tozinamerano/famtozinamerano

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de a criança receber esta vacina, pois contém informação importante para a criança.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança.
- Se a criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de a criança receber Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Como Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e para que é utilizado

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 é uma vacina utilizada para a prevenção da COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2.

É administrado a lactentes e crianças com 6 meses a 4 anos de idade.

A vacina faz com que o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) produza anticorpos e células sanguíneas que atuam contra o vírus, dando proteção contra a COVID-19.

Dado que Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 não contém o vírus para induzir a imunidade, não pode provocar COVID-19 à criança.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

2. O que precisa de saber antes de a criança receber Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 não deve ser administrado

- Se a criança tiver alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança antes de a criança receber a vacina se a criança:

- alguma vez teve uma reação alérgica grave ou problemas respiratórios depois de qualquer vacina injetável ou depois de lhe ter sido administrada esta vacina no passado.

- sentir-se nervosa em relação ao processo de vacinação ou alguma vez desmaiou depois de uma injeção.
- tem uma doença grave ou infeção com febre alta. No entanto, a criança pode levar a vacina se tiver uma febre ligeira ou uma infeção das vias respiratórias superiores, como uma constipação.
- tem um problema hemorrágico, faz nódoas negras facilmente ou toma um medicamento para prevenir coágulos no sangue.
- tem um sistema imunitário enfraquecido, devido a uma doença como a infeção pelo VIH ou está a tomar medicamentos, tais como corticosteroides, que afetam o seu sistema imunitário.

Existe um risco acrescido de miocardite (inflamação do músculo cardíaco) e de pericardite (inflamação da membrana que envolve o coração) após a vacinação com Comirnaty (ver secção 4). Estas doenças podem desenvolver-se apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino. O risco de miocardite e pericardite parece ser inferior em crianças com idade entre os 5 e 11 anos comparado com as crianças com idade entre os 12 e 17 anos. A maior parte dos casos de miocardite e de pericardite recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais. Após a vacinação, deve estar alerta para sinais de miocardite e pericardite, tais como falta de ar, palpitações e dor no peito, e procurar assistência médica imediata se desenvolver estes sintomas.

Tal como qualquer vacina, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode não proteger todas as pessoas que recebem a vacina e não se sabe quanto tempo dura a proteção.

A eficácia de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 poderá ser inferior em pessoas imunocomprometidas. Se a criança for imunocomprometida poderá receber doses adicionais de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Nestes casos, a criança deverá continuar a manter precauções físicas para ajudar a prevenir a COVID-19. Para além disso, os contactos mais próximos da criança deverão ser vacinados, conforme apropriado. Converse com o médico da criança sobre as recomendações individuais apropriadas.

Crianças

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramas)/dose concentrado para dispersão injetável não é recomendado para crianças com idades entre os 5 e 11 anos.

Existem formulações pediátricas disponíveis para crianças com idade entre os 5 e 11 anos. Para mais informações, consultar o Folheto Informativo para outras formulações.

A vacina não é recomendada em lactentes com menos de 6 meses de idade.

Outros medicamentos e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Informe o médico ou farmacêutico da criança se a criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se tiver recebido recentemente outra vacina.

Gravidez e amamentação

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramas)/dose concentrado para dispersão injetável não se destina a indivíduos com mais de 5 anos de idade.

Para obter pormenores sobre a utilização em indivíduos com mais de 5 anos de idade, queira consultar o Folheto Informativo para outras formulações.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis) podem afetar temporariamente a capacidade da criança de utilizar máquinas ou fazer atividades como andar de bicicleta. Aguarde até que estes efeitos desapareçam antes de a criança retomar atividades que necessitem de maior atenção.

3. Como Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 é administrado

Se o lactente tem idade dos 6 meses a menos de 12 meses, irá receber Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 após diluição como uma injeção de 0,2 ml num músculo da coxa. Em crianças ou lactentes com 1 ano de idade ou mais, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 irá ser administrado após diluição como uma injeção de 0,2 ml num músculo da coxa ou num músculo da parte superior do braço.

Se a criança não completou um esquema de vacinação primário contra a COVID-19 ou se não tem antecedentes de infecção prévia pelo SARS-CoV-2, a criança irá receber um máximo de 3 injeções (o número total de doses necessário para o esquema primário).

Recomenda-se que receba a segunda dose 3 semanas após a primeira dose, seguido de uma terceira dose, pelo menos, 8 semanas após a segunda dose para completar o esquema de vacinação primário.

Se a criança completou um esquema de vacinação primário contra a COVID-19 ou se teve COVID-19, irá receber 1 injeção. Se a criança foi vacinada anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, não deve receber uma dose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 até, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente.

Se a criança completar 5 anos de idade entre as doses do esquema de vacinação primário, deve concluir o esquema primário com o mesmo nível de dose de 3 microgramas.

Se a criança for imunocomprometida, poderá receber doses adicionais de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Intercambialidade

A criança poderá receber Comirnaty ou Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (ou uma associação de ambos) para o esquema primário, mas sem exceder o número total de doses necessário para o esquema primário. O esquema primário deve ser administrado apenas uma vez à criança.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todas as vacinas, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- irritabilidade (6 meses a < 2 anos de idade)
- local da injeção: dor/sensibilidade, inchaço
- cansaço, dor de cabeça
- sonolência (6 meses a < 2 anos de idade)
- dor muscular, dor nas articulações
- arrepios, febre
-
- diarreia

Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- náuseas, vômitos
- vermelhidão no local de injeção (“muito frequentes” no grupo dos 6 meses aos 11 anos de idade)
- gânglios linfáticos aumentados (observado com maior frequência após a dose de reforço)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- mal-estar geral, sensação de cansaço ou falta de energia/sono
- dor no braço
- insónia
- comichão no local de injeção
- reações alérgicas como erupção na pele (“frequentes” no grupo dos 6 meses aos < 2 anos de idade) ou comichão
- diminuição do apetite (“muito frequentes” no grupo dos 6 meses aos < 2 anos de idade)
- tonturas
- transpiração excessiva, suores noturnos

Efeitos indesejáveis raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- face temporariamente descaída num dos lados
- reações alérgicas como urticária ou inchaço da face

Efeitos indesejáveis muito raros: podem afetar 1 em cada 10 000 pessoas

- inflamação do músculo cardíaco (miocardite) ou inflamação da membrana que envolve o coração (pericardite) que pode resultar em falta de ar, palpitações ou dor no peito

Efeitos indesejáveis desconhecidos (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

- reação alérgica grave
- inchaço extenso do membro vacinado
- inchaço do rosto (pode ocorrer inchaço do rosto em doentes submetidos a preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis)
- uma reação cutânea que provoca manchas ou pápulas vermelhas com aparência de alvo ou “olho de boi” com um centro vermelho escuro rodeado de anéis de cor vermelha mais clara (eritema multiforme)
- sensação invulgar na pele, como formigueiro ou uma sensação de rastejamento (parestesia)
- diminuição da sensação ou sensibilidade, especialmente na pele (hipostesia)
- fluxo menstrual abundante (a maioria dos casos parece ser de natureza não grave e temporária)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se a criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e incluir o número de lote, se disponível. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

A informação que se segue sobre conservação, prazo de validade, utilização e manuseamento destina-se aos profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após a receção.

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 2 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Uma vez retirado do congelador, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado e transportado no frigorífico a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C por um período máximo de 10 semanas, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso. A embalagem exterior deve ser marcada com a nova data de eliminação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Uma vez descongelada, a vacina não pode ser novamente congelada.

Antes da sua utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados durante até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Após a diluição, conservar a vacina a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas, incluindo até 6 horas para o tempo de transporte. Eliminar qualquer vacina não usada.

Não usar esta vacina se observar a presença de partículas ou descoloração na diluição.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- As substâncias ativas da vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) chamam-se tozinamerano e famtozinerano. Após a diluição, cada frasco para injetáveis contém 10 doses de 0,2 ml com 1,5 microgramas de tozinamerano (Original) e 1,5 microgramas de famtozinerano (Ómicron BA.4-5) por dose.
- Os outros componentes são:
 - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
 - colesterol
 - trometamol
 - cloridrato de trometamol
 - sacarose
 - água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e conteúdo da embalagem

A vacina é uma dispersão de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9) fornecida num frasco para injetáveis multidose de 10 doses transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha de borracha e tampa castanho-avermelhado de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio.

Apresentação: 10 frascos para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Alemanha

Telefone: +49 6131 9084-0

Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabricantes

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Alemanha

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em

Digitalizar o código com um dispositivo móvel para obter o folheto informativo em diferentes idiomas.



URL: <http://www.comirnatyglobal/>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Se a criança não completou um esquema de vacinação primário contra a COVID-19 ou se não tem antecedentes de infeção prévia pelo SARS-CoV-2, administre Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 por via intramuscular após a diluição num esquema primário com um máximo de 3 doses (o número total de doses necessário para o esquema primário) (0,2 ml cada); a segunda dose é administrada 3 semanas após a primeira dose, seguido de uma terceira dose, pelo menos, 8 semanas após a segunda dose para completar o esquema primário.

Se a criança completou um esquema de vacinação primário contra a COVID-19 ou se tem antecedentes de infeção prévia pelo SARS-CoV-2, administre Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 por via intramuscular após a diluição como uma dose única de 0,2 ml. Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente.

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico castanho-avermelhado** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty Omicron/Original BA.4-5 (1,5/1,5 microgramas)/dose dispersão injetável** (lactentes e crianças com idade entre 6 meses e 4 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes de utilizar.
- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um período máximo de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Diluição

- Aguarde que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente e inverta suavemente o frasco para injetáveis 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas e opacas de cor branca a esbranquiçada.
- A vacina descongelada tem de ser diluída no frasco para injetáveis de origem com **2,2 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)**, utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 e técnica asséptica.
- Iguale a pressão do frasco para injetáveis antes de retirar a agulha da rolha de borracha do frasco para injetáveis, retirando 2,2 ml de ar para dentro da seringa de diluição vazia.
- Inverta suavemente 10 vezes a dispersão diluída. Não agite.
- A vacina diluída tem de apresentar-se como uma dispersão de cor branca a esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Os frascos para injetáveis diluídos devem ser marcados com a **data e hora de eliminação** apropriadas.
- **Após a diluição**, conservar entre 2 °C a 30 °C e utilizar num período de **12 horas**.
- Não congelar nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

Preparação das doses de 0,2 ml

- Após a diluição, o frasco para injetáveis contém 2,6 ml, a partir dos quais é possível extrair 10 doses de 0,2 ml.
- Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
- Retire 0,2 ml de Comirnaty Omicron/Original BA.4-5 para lactentes e crianças com idade entre 6 meses e 4 anos.
Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.
- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a primeira perfuração.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramas/dose dispersão injetável Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos Vacina de mRNA contra a COVID-19 raxtozinamerano

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de receber esta vacina, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Comirnaty Omicron XBB.1.5 e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Como Comirnaty Omicron XBB.1.5 é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Comirnaty Omicron XBB.1.5 e para que é utilizado

Comirnaty Omicron XBB.1.5 é uma vacina utilizada para a prevenção da COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramas/dose dispersão injetável é administrado a adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade.

A vacina faz com que o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) produza anticorpos e células sanguíneas que atuam contra o vírus, dando proteção contra a COVID-19.

Dado que Comirnaty Omicron XBB.1.5 não contém o vírus para induzir a imunidade, não pode provocar COVID-19.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

2. O que precisa de saber antes de receber Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 não deve ser administrado

- se tiver alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber a vacina se:

- alguma vez teve uma reação alérgica grave ou problemas respiratórios depois de qualquer vacina injetável ou depois de lhe ter sido administrada esta vacina no passado.
- sentir-se nervoso em relação ao processo de vacinação ou alguma vez desmaiou depois de uma injeção.

- tem uma doença grave ou infecção com febre alta. No entanto, pode levar a vacina se tiver uma febre ligeira ou uma infecção das vias respiratórias superiores, como uma constipação.
- tem um problema hemorrágico, faz nódoas negras facilmente ou toma um medicamento para prevenir coágulos no sangue.
- tem um sistema imunitário enfraquecido, devido a uma doença como a infecção pelo VIH ou está a tomar medicamentos, tais como corticosteroides, que afetam o seu sistema imunitário.

Existe um risco acrescido de miocardite (inflamação do músculo cardíaco) e de pericardite (inflamação da membrana que envolve o coração) após a vacinação com Comirnaty (ver secção 4). Estas doenças podem desenvolver-se apenas alguns dias após a vacinação e ocorrerem principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino. O risco de miocardite e pericardite parece ser inferior em crianças com idade entre os 5 e 11 anos comparado com as crianças com idade entre os 12 e 17 anos. A maior parte dos casos de miocardite e de pericardite recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais. Após a vacinação, deve estar alerta para sinais de miocardite e pericardite, tais como falta de ar, palpitações e dor no peito, e procurar assistência médica imediata se desenvolver estes sintomas.

Tal como qualquer vacina, Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode não proteger todas as pessoas que recebem a vacina e não se sabe quanto tempo dura a proteção.

A eficácia de Comirnaty Omicron XBB.1.5 poderá ser inferior em pessoas imunocomprometidas. Se for imunocomprometido, poderá receber doses adicionais de Comirnaty Omicron XBB.1.5. Nestes casos, deverá continuar a manter precauções físicas para ajudar a prevenir a COVID-19. Para além disso, os seus contactos mais próximos deverão ser vacinados, conforme apropriado. Converse com o seu médico sobre as recomendações individuais apropriadas.

Crianças

Não se recomenda a utilização de Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramas/dose dispersão injetável em crianças com menos de 12 anos de idade.

Existem formulações pediátricas disponíveis para lactentes com idade igual ou superior a 6 meses e crianças com menos de 12 anos de idade. Para mais informações, consultar o Folheto Informativo para outras formulações.

A vacina não é recomendada para lactentes com menos de 6 meses de idade.

Outros medicamentos e Comirnaty Omicron XBB.1.5

Informe o médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se tiver recebido recentemente outra vacina.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou se pensa estar grávida, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de receber esta vacina.

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante a gravidez. Contudo, uma grande quantidade de informações provenientes de mulheres grávidas vacinadas com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou efeitos negativos na gravidez ou no recém-nascido. Embora as informações sobre a gravidez ou o recém-nascido após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam limitadas, não se observou qualquer alteração no risco de aborto. Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode ser utilizado durante a gravidez.

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante a amamentação. Contudo, não se antecipam efeitos para os recém-nascidos/lactentes amamentados. Dados de mulheres que estavam a amamentar após a vacinação com a vacina Comirnaty aprovada

inicialmente não revelaram qualquer risco de efeitos adversos em recém-nascidos/lactentes amamentados. Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode ser utilizado durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis) podem afetar temporariamente a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Aguarde até que estes efeitos desapareçam antes de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como Comirnaty Omicron XBB.1.5 é administrado

Comirnaty Omicron XBB.1.5 é administrado como uma injeção de 0,3 ml num músculo da parte superior do seu braço.

Irá receber 1 injeção, independentemente de ter recebido uma vacina contra a COVID-19 anteriormente.

Se foi vacinado anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, não deve receber uma dose de Comirnaty Omicron XBB.1.5 até, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente.

Se for imunocomprometido, poderá receber doses adicionais de Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Comirnaty Omicron XBB.1.5, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todas as vacinas, Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- local da injeção: dor, inchaço
- cansaço, dor de cabeça
- dor muscular, dor nas articulações
- arrepios, febre
- diarreia

Alguns destes efeitos indesejáveis foram ligeiramente mais frequentes em adolescentes com 12 a 15 anos de idade do que nos adultos.

Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- vermelhidão no local de injeção
- náuseas, vômitos
- gânglios linfáticos aumentados (observado com maior frequência após a dose de reforço)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- mal-estar geral, sensação de cansaço ou falta de energia/sono
- dor no braço
- insónia
- comichão no local de injeção
- reações alérgicas como erupção na pele ou comichão
- diminuição do apetite
- tonturas
- transpiração excessiva, suores noturnos

Efeitos indesejáveis raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- face temporariamente descaída num dos lados
- reações alérgicas como urticária ou inchaço da face

Efeitos indesejáveis muito raros: podem afetar 1 em cada 10 000 pessoas

- inflamação do músculo cardíaco (miocardite) ou inflamação da membrana que envolve o coração (pericardite) que pode resultar em falta de ar, palpitações ou dor no peito

Efeitos indesejáveis desconhecidos (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

- reação alérgica grave
- inchaço extenso do membro vacinado
- inchaço do rosto (pode ocorrer inchaço do rosto em doentes submetidos a preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis)
- uma reação cutânea que provoca manchas ou pápulas vermelhas com aparência de alvo ou “olho de boi” com um centro vermelho escuro rodeado de anéis de cor vermelha mais clara (eritema multiforme)
- sensação invulgar na pele, como formigueiro ou uma sensação de rastejamento (parestesia)
- diminuição da sensação ou sensibilidade, especialmente na pele (hipostesia)
- fluxo menstrual abundante (a maioria dos casos parece ser de natureza não grave e temporária)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e incluir o número de lote, se disponível. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Comirnaty Omicron XBB.1.5

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

A informação que se segue sobre conservação, prazo de validade, utilização e manuseamento destina-se aos profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após a receção.

Frascos para injetáveis de dose única: se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis de dose única da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 2 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frascos para injetáveis multidose: se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 6 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frascos para injetáveis descongelados: uma vez retirado do congelador, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado e transportado refrigerado a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante um período máximo de 10 semanas, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso. A embalagem exterior deve ser marcada com a nova data de eliminação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Uma vez descongelada, a vacina não pode ser novamente congelada.

Antes da sua utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados durante até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Frascos para injetáveis abertos: após a primeira perfuração, conservar a vacina a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas, incluindo até 6 horas para o tempo de transporte. Eliminar qualquer vacina não usada.

Não usar esta vacina se observar a presença de partículas ou descoloração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Comirnaty Omicron XBB.1.5

- A substância ativa da vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) chama-se raxtozinamerano.
 - Cada frasco para injetáveis de dose única contém 1 dose de 0,3 ml com 30 microgramas de raxtozinamerano.
 - Cada frasco para injetáveis multidose contém 6 doses de 0,3 ml com 30 microgramas de raxtozinamerano.
- Os outros componentes são:
 - ((4-hidroxibutil)azanodiol)bis(hexano-6,1-diol)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
 - colesterol
 - trometamol
 - cloridrato de trometamol
 - sacarose
 - água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Comirnaty Omicron XBB.1.5 e conteúdo da embalagem

A vacina é uma dispersão de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9) fornecida de duas formas:

- Num frasco para injetáveis de dose única de 1 dose transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha de borracha e tampa cinzenta de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio
- Num frasco para injetáveis multidose de 6 doses transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha de borracha e tampa cinzenta de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio.

Embalagens de 10 frascos para injetáveis de dose única

Embalagens de 10 frascos para injetáveis multidose ou 195 frascos para injetáveis multidose

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabricantes

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Alemanha

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em

Digitalizar o código com um dispositivo móvel para obter o folheto informativo em diferentes idiomas.



URL: <http://www.comirnatyglobal/>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Administre Comirnaty Omicron XBB.1.5 por via intramuscular como uma dose única de 0,3 ml, independentemente do estado de vacinação anterior contra a COVID-19.

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico cinzenta** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (30 microgramas)/dose dispersão injetável** (idade igual ou superior a 12 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes de utilizar.
 - Frascos para injetáveis de dose única: uma embalagem de 10 frascos para injetáveis de dose única pode demorar 2 horas a descongelar.
 - Frascos para injetáveis multidoses: uma embalagem de 10 frascos para injetáveis multidoses pode demorar 6 horas a descongelar.
- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um período máximo de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Preparação das doses de 0,3 ml

- Antes de utilizar, misture invertendo suavemente 10 vezes os frascos para injetáveis. Não agite.

- Antes de misturar, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas de cor branca a esbranquiçada.
- Depois de misturada, a vacina deve apresentar-se como uma dispersão esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Verifique se o frasco para injetáveis é de dose única ou multidose e siga as instruções de manuseamento aplicáveis a seguir fornecidas:
 - Frascos para injetáveis de dose única
 - Retire uma única dose de 0,3 ml de vacina.
 - Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
 - Frasco para injetáveis multidose
 - Os frascos para injetáveis multidose contêm 6 doses de 0,3 ml cada.
 - Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antissética de utilização única.
 - Retire 0,3 ml de Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Registe a data/hora apropriada no frasco para injetáveis. Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a primeira perfuração.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável Crianças com idade entre 5 e 11 anos Vacina de mRNA contra a COVID-19 raxtozinamerano

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de a criança receber esta vacina, pois contém informação importante para a criança.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança.
- Se a criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Comirnaty Omicron XBB.1.5 e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de a criança receber Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Como Comirnaty Omicron XBB.1.5 é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Comirnaty Omicron XBB.1.5 e para que é utilizado

Comirnaty Omicron XBB.1.5 é uma vacina utilizada para a prevenção da COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável é administrado a crianças com 5 a 11 anos de idade.

A vacina faz com que o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) produza anticorpos e células sanguíneas que atuam contra o vírus, dando proteção contra a COVID-19.

Dado que Comirnaty Omicron XBB.1.5 não contém o vírus para induzir a imunidade, não pode provocar COVID-19 à criança.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

2. O que precisa de saber antes de a criança receber Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 não deve ser administrado

- Se a criança tiver alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança antes de a criança receber a vacina se a criança:

- alguma vez teve uma reação alérgica grave ou problemas respiratórios depois de qualquer vacina injetável ou depois de lhe ter sido administrada esta vacina no passado.

- sentir-se nervosa em relação ao processo de vacinação ou alguma vez desmaiou depois de uma injeção.
- tem uma doença grave ou infeção com febre alta. No entanto, a criança pode levar a vacina se tiver uma febre ligeira ou uma infeção das vias respiratórias superiores, como uma constipação.
- tem um problema hemorrágico, faz nódoas negras facilmente ou toma um medicamento para prevenir coágulos no sangue.
- tem um sistema imunitário enfraquecido, devido a uma doença como a infeção pelo VIH ou está a tomar medicamentos, tais como corticosteroides, que afetam o seu sistema imunitário.

Existe um risco acrescido de miocardite (inflamação do músculo cardíaco) e de pericardite (inflamação da membrana que envolve o coração) após a vacinação com Comirnaty (ver secção 4). Estas doenças podem desenvolver-se apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino. O risco de miocardite e pericardite parece ser inferior em crianças com idade entre os 5 e 11 anos comparado com as crianças com idade entre os 12 e 17 anos. A maior parte dos casos de miocardite e de pericardite recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais. Após a vacinação, deve estar alerta para sinais de miocardite e pericardite, tais como falta de ar, palpitações e dor no peito, e procurar assistência médica imediata se desenvolver estes sintomas.

Tal como qualquer vacina, Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode não proteger todas as pessoas que recebem a vacina e não se sabe quanto tempo dura a proteção.

A eficácia de Comirnaty Omicron XBB.1.5 poderá ser inferior em pessoas imunocomprometidas. Se a criança for imunocomprometida, poderá receber doses adicionais de Comirnaty Omicron XBB.1.5. Nestes casos, a criança deverá continuar a manter precauções físicas para ajudar a prevenir a COVID-19. Para além disso, os contactos mais próximos da criança deverão ser vacinados, conforme apropriado. Converse com o médico da criança sobre as recomendações individuais apropriadas.

Crianças

Não se recomenda a utilização de Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável em crianças com menos de 5 anos de idade.

Existem formulações pediátricas disponíveis para crianças com idade entre os 6 meses e 4 anos. Para mais informações, consultar o Folheto Informativo para outras formulações.

A vacina não é recomendada em lactentes com menos de 6 meses de idade.

Outros medicamentos e Comirnaty Omicron XBB.1.5

Informe o médico ou farmacêutico da criança se a criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se tiver recebido recentemente outra vacina.

Gravidez e amamentação

Se a sua filha está grávida, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de a sua filha receber esta vacina.

Ainda não existem dados sobre a utilização Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante a gravidez. Contudo, uma grande quantidade de informações provenientes de mulheres grávidas vacinadas com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou efeitos negativos na gravidez ou no recém-nascido. Embora as informações sobre a gravidez ou o recém-nascido após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam limitadas, não se observou qualquer alteração no risco de aborto. Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode ser utilizado durante a gravidez.

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante a amamentação. Contudo, não se antecipam efeitos para os recém-nascidos/lactentes amamentados. Dados de mulheres que estavam a amamentar após a vacinação com a vacina Comirnaty aprovada

inicialmente não revelaram qualquer risco de efeitos adversos em recém-nascidos/lactentes amamentados. Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode ser utilizado durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis) podem afetar temporariamente a capacidade da criança de utilizar máquinas ou fazer atividades como andar de bicicleta. Aguarde até que estes efeitos desapareçam antes de a criança retomar atividades que necessitem de maior atenção.

3. Como Comirnaty Omicron XBB.1.5 é administrado

Comirnaty Omicron XBB.1.5 é administrado após diluição como uma injeção de 0,2 ml num músculo da parte superior do braço da criança.

A criança irá receber 1 injeção, independentemente de ter recebido uma vacina contra a COVID-19 anteriormente..

Se a criança foi vacinada anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, não deve receber uma dose de Comirnaty Omicron XBB.1.5 até, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente.

Se a criança for imunocomprometida, poderá receber doses adicionais de Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Comirnaty Omicron XBB.1.5, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todas as vacinas, Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- local da injeção: dor, inchaço
- cansaço, dor de cabeça
- dor muscular, dor nas articulações
- arrepios, febre
- diarreia

Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- náuseas, vômitos
- vermelhidão no local de injeção (“muito frequentes” no grupo dos 5 aos 11 anos de idade)
- gânglios linfáticos aumentados (observado com maior frequência após a dose de reforço)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- mal-estar geral, sensação de cansaço ou falta de energia/sono
- dor no braço
- insónia
- comichão no local de injeção
- reações alérgicas como erupção na pele ou comichão
- diminuição do apetite
- tonturas
- transpiração excessiva, suores noturnos

Efeitos indesejáveis raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- face temporariamente descaída num dos lados

- reações alérgicas como urticária ou inchaço da face

Efeitos indesejáveis muito raros: podem afetar 1 em cada 10 000 pessoas

- inflamação do músculo cardíaco (miocardite) ou inflamação da membrana que envolve o coração (pericardite) que pode resultar em falta de ar, palpitações ou dor no peito

Efeitos indesejáveis desconhecidos (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

- reação alérgica grave
- inchaço extenso do membro vacinado
- inchaço do rosto (pode ocorrer inchaço do rosto em doentes submetidos a preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis)
- uma reação cutânea que provoca manchas ou pápulas vermelhas com aparência de alvo ou “olho de boi” com um centro vermelho escuro rodeado de anéis de cor vermelha mais clara (eritema multiforme)
- sensação invulgar na pele, como formigueiro ou uma sensação de rastejamento (parestesia)
- diminuição da sensação ou sensibilidade, especialmente na pele (hipostesia)
- fluxo menstrual abundante (a maioria dos casos parece ser de natureza não grave e temporária)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se a criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e incluir o número de lote, se disponível. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Comirnaty Omicron XBB.1.5

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

A informação que se segue sobre conservação, prazo de validade, utilização e manuseamento destina-se aos profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após a receção.

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 4 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Uma vez retirado do congelador, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado e transportado no frigorífico a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C por um período máximo de 10 semanas, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso. A embalagem exterior deve ser marcada com a nova data de eliminação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Uma vez descongelada, a vacina não pode ser novamente congelada.

Antes da sua utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados durante até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Após a diluição, conservar a vacina a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas, incluindo até 6 horas para o tempo de transporte. Eliminar qualquer vacina não usada.

Não usar esta vacina se observar a presença de partículas ou descoloração na diluição.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Comirnaty Omicron XBB.1.5

- A substância ativa da vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) chama-se raxtozinamerano. Após a diluição, cada frasco para injetáveis contém 10 doses de 0,2 ml com 10 microgramas de raxtozinamerano.
- Os outros componentes são:
 - ((4-hidroxibutil)azanodii)bis(hexano-6,1-dii)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
 - colesterol
 - trometamol
 - cloridrato de trometamol
 - sacarose
 - água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Comirnaty Omicron XBB.1.5 e conteúdo da embalagem

A vacina é uma dispersão de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9) fornecida num frasco para injetáveis multidose de 10 doses transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha de borracha e tampa laranja de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio.

Apresentações: 10 frascos para injetáveis ou 195 frascos para injetáveis

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabricantes

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Alemanha

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em

Digitalizar o código com um dispositivo móvel para obter o folheto informativo em diferentes idiomas.



URL: <http://www.comirnatyglobal/>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Administre Comirnaty Omicron XBB.1.5 por via intramuscular após a diluição como uma dose única de 0,2 ml, independentemente do estado de vacinação anterior contra a COVID-19.

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico laranja** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 microgramas)/dose dispersão injetável** (crianças com idade entre 5 e 11 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes de utilizar.
- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um período máximo de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Diluição

- Aguarde que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente e inverta suavemente o frasco para injetáveis 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas e opacas de cor branca a esbranquiçada.
- A vacina descongelada tem de ser diluída no frasco para injetáveis de origem com **1,3 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)**, utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 e técnica asséptica.
- Iguale a pressão do frasco para injetáveis antes de retirar a agulha da rolha de borracha do frasco para injetáveis, retirando 1,3 ml de ar para dentro da seringa de diluição vazia.
- Inverta suavemente 10 vezes a dispersão diluída. Não agite.
- A vacina diluída tem de apresentar-se como uma dispersão de cor branca a esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Os frascos para injetáveis diluídos devem ser marcados com a **data e hora de eliminação** apropriadas.
- **Após a diluição**, conservar entre 2 °C a 30 °C e utilizar num período de **12 horas**.
- Não congelar nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

Preparação das doses de 0,2 ml

- Após a diluição, o frasco para injetáveis contém 2,6 ml, a partir dos quais é possível extrair

10 doses de 0,2 ml.

- Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
- Retire 0,2 ml de Comirnaty Omicron XBB.1.5 para crianças com idade entre 5 e 11 anos. Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair dez doses de um único frasco para injetáveis.
- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a diluição.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramas/dose dispersão injetável Crianças com idade entre os 5 a 11 anos Vacina de mRNA contra a COVID-19 raxtozinamerano

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de a criança receber esta vacina, pois contém informação importante para a criança.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança.
- Se a criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Comirnaty Omicron XBB.1.5 e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de a criança receber Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Como Comirnaty Omicron XBB.1.5 é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Comirnaty Omicron XBB.1.5 e para que é utilizado

Comirnaty Omicron XBB.1.5 é uma vacina utilizada para a prevenção da COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramas/dose dispersão injetável é administrado a crianças com idade entre os 5 a 11 anos.

A vacina faz com que o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) produza anticorpos e células sanguíneas que atuam contra o vírus, dando proteção contra a COVID-19.

Dado que Comirnaty Omicron XBB.1.5 não contém o vírus para induzir a imunidade, não pode provocar COVID-19 à criança.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

2. O que precisa de saber antes de a criança receber Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 não deve ser administrado

- se a criança tiver alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança antes de a criança receber a vacina se a criança:

- alguma vez teve uma reação alérgica grave ou problemas respiratórios depois de qualquer vacina injetável ou depois de lhe ter sido administrada esta vacina no passado.

- sentir-se nervosa em relação ao processo de vacinação ou alguma vez desmaiou depois de uma injeção.
- tem uma doença grave ou infeção com febre alta. No entanto, a criança pode levar a vacina se tiver uma febre ligeira ou uma infeção das vias respiratórias superiores, como uma constipação.
- tem um problema hemorrágico, faz nódoas negras facilmente ou toma um medicamento para prevenir coágulos no sangue.
- tem um sistema imunitário enfraquecido, devido a uma doença como a infeção pelo VIH ou está a tomar medicamentos, tais como corticosteroides, que afetam o seu sistema imunitário.

Existe um risco acrescido de miocardite (inflamação do músculo cardíaco) e de pericardite (inflamação da membrana que envolve o coração) após a vacinação com Comirnaty (ver secção 4). Estas doenças podem desenvolver-se apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino. O risco de miocardite e pericardite parece ser inferior em crianças com idade entre os 5 e 11 anos comparado com as crianças com idade entre os 12 e 17 anos. A maior parte dos casos de miocardite e de pericardite recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais. Após a vacinação, deve estar alerta para sinais de miocardite e pericardite, tais como falta de ar, palpitações e dor no peito, e procurar assistência médica imediata se desenvolver estes sintomas.

Tal como qualquer vacina, Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode não proteger todas as pessoas que recebem a vacina e não se sabe quanto tempo dura a proteção.

A eficácia de Comirnaty Omicron XBB.1.5 poderá ser inferior em pessoas imunocomprometidas. Se a criança for imunocomprometida, poderá receber doses adicionais de Comirnaty Omicron XBB.1.5. Nestes casos, a criança deverá continuar a manter precauções físicas para ajudar a prevenir a COVID-19. Para além disso, os contactos mais próximos da criança deverão ser vacinados, conforme apropriado. Converse com o médico da criança sobre as recomendações individuais apropriadas.

Crianças

Não se recomenda a utilização de Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramas/dose dispersão injetável em crianças com menos de 5 anos de idade.

Existem formulações pediátricas disponíveis para lactentes e crianças com idade entre 6 meses e 4 anos. Para mais informações, consultar o Folheto Informativo para outras formulações.

A vacina não é recomendada para lactentes com menos de 6 meses de idade.

Outros medicamentos e Comirnaty Omicron XBB.1.5

Informe o médico ou farmacêutico da criança se a criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se tiver recebido recentemente outra vacina.

Gravidez e amamentação

Se a sua filha está grávida, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de a sua filha receber esta vacina.

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante a gravidez. Contudo, uma quantidade elevada de dados de mulheres grávidas vacinadas com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez não revelaram efeitos negativos na gravidez ou nos recém-nascidos. Embora os dados sobre os efeitos na gravidez ou nos recém-nascidos depois da vacinação durante o primeiro trimestre sejam limitados, não se observou qualquer alteração no risco de aborto. Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode ser utilizado durante a gravidez.

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante a amamentação. Contudo, não se antecipam efeitos para os recém-nascidos/lactentes amamentados.

Dados de mulheres que estavam a amamentar após a vacinação com a vacina Comirnaty aprovada inicialmente não revelaram qualquer risco de efeitos adversos em recém-nascidos/lactentes amamentados. Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode ser utilizado durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis) podem afetar temporariamente a capacidade da criança de utilizar máquinas ou fazer atividades como andar de bicicleta. Aguarde até que estes efeitos desapareçam antes de a criança retomar atividades que necessitem de maior atenção

3. Como Comirnaty Omicron XBB.1.5 é administrado

Comirnaty Omicron XBB.1.5 é administrado como uma injeção de 0,3 ml num músculo da parte superior do braço da criança.

A criança irá receber 1 injeção, independentemente de ter recebido uma vacina contra a COVID-19 anteriormente.

Se a criança foi vacinada anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, não deve receber uma dose de Comirnaty Omicron XBB.1.5 até, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente.

Se a criança for imunocomprometida, poderá receber doses adicionais de Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Comirnaty Omicron XBB.1.5, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todas as vacinas, Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- local da injeção: dor, inchaço
- cansaço, dor de cabeça
- dor muscular, dor nas articulações
- arrepios, febre
- diarreia

Alguns destes efeitos indesejáveis foram ligeiramente mais frequentes em adolescentes com 12 a 15 anos de idade do que nos adultos.

Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- náuseas, vômitos
- vermelhidão no local de injeção (“muito frequentes” no grupo dos 5 aos 11 anos de idade)
- gânglios linfáticos aumentados (observado com maior frequência após a dose de reforço)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- mal-estar geral, sensação de cansaço ou falta de energia/sono
- dor no braço
- insónia
- comichão no local de injeção
- reações alérgicas como erupção na pele ou comichão
- diminuição do apetite
- tonturas

- transpiração excessiva, suores noturnos

Efeitos indesejáveis raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- face temporariamente descaída num dos lados
- reações alérgicas como urticária ou inchaço da face

Efeitos indesejáveis muito raros: podem afetar 1 em cada 10 000 pessoas

- inflamação do músculo cardíaco (miocardite) ou inflamação da membrana que envolve o coração (pericardite) que pode resultar em falta de ar, palpitações ou dor no peito

Efeitos indesejáveis desconhecidos (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

- reação alérgica grave
- inchaço extenso do membro vacinado
- inchaço do rosto (pode ocorrer inchaço do rosto em doentes submetidos a preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis)
- uma reação cutânea que provoca manchas ou pápulas vermelhas com aparência de alvo ou “olho de boi” com um centro vermelho escuro rodeado de anéis de cor vermelha mais clara (eritema multiforme)
- sensação invulgar na pele, como formigueiro ou uma sensação de rastejamento (parestesia)
- diminuição da sensação ou sensibilidade, especialmente na pele (hipostesia)
- fluxo menstrual abundante (a maioria dos casos parece ser de natureza não grave e temporária)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se a criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e incluir o número de lote, se disponível. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Comirnaty Omicron XBB.1.5

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

A informação que se segue sobre conservação, prazo de validade, utilização e manuseamento destina-se aos profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após a receção.

Frascos para injetáveis de dose única: se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis de dose única da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 2 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frascos para injetáveis multidoses: se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 6 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frascos para injetáveis descongelados: uma vez retirado do congelador, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado e transportado refrigerado a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante um período máximo de 10 semanas, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso. A embalagem exterior deve ser marcada com a nova data de eliminação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Uma vez descongelada, a vacina não pode ser novamente congelada.

Antes da sua utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados durante até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Frascos para injetáveis abertos: após a primeira perfuração, conservar a vacina a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas, incluindo até 6 horas para o tempo de transporte. Eliminar qualquer vacina não usada.

Não usar esta vacina se observar a presença de partículas ou descoloração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Comirnaty Omicron XBB.1.5

- A substância ativa da vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) chama-se raxtozinamerano.
 - Cada frasco para injetáveis de dose única contém 1 dose de 0,3 ml com 10 microgramas de raxtozinamerano por dose.
 - Cada frasco para injetáveis multidoso contém 6 doses de 0,3 ml com 10 microgramas de raxtozinamerano por dose.
- Os outros componentes são:
 - ((4-hidroxibutil)azanodil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
 - colesterol
 - trometamol
 - cloridrato de trometamol
 - sacarose
 - água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Comirnaty Omicron XBB.1.5 e conteúdo da embalagem

A vacina é uma dispersão transparente a ligeiramente opalescente (pH: 6,9 – 7,9) fornecida de duas formas:

- Num frasco para injetáveis de dose única de 1 dose transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha de borracha e tampa azul de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio; ou
- Num frasco para injetáveis multidoso de 6 doses transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha de borracha e tampa azul de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio.

Embalagens de 10 frascos para injetáveis de dose única

Embalagens de 10 frascos para injetáveis multidoso

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabricantes

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Alemanha

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em

Digitalizar o código com um dispositivo móvel para obter o folheto informativo em diferentes idiomas.



URL: <http://www.comirnatyglobal/>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Administre Comirnaty Omicron XBB.1.5 por via intramuscular como uma dose única de 0,3 ml, independentemente do estado de vacinação anterior contra a COVID-19.

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico azul** e que o **nome do medicamento é Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 microgramas)/dose dispersão injetável** (crianças entre 5 e 11 anos de idade).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes de utilizar.
 - Frascos para injetáveis de dose única: uma embalagem de 10 frascos para injetáveis de dose única pode demorar 2 horas a descongelar.
 - Frascos para injetáveis multidose: uma embalagem de 10 frascos para injetáveis multidose pode demorar 6 horas a descongelar.
- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um período máximo de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Preparação das doses de 0,3 ml

- Antes de utilizar, misture invertendo suavemente 10 vezes os frascos para injetáveis. Não agite.
- Antes de misturar, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas de cor branca a esbranquiçada.
- Depois de misturada, a vacina deve apresentar-se como uma dispersão esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Verifique se o frasco para injetáveis é de dose única ou multidose e siga as instruções de manuseamento aplicáveis a seguir fornecidas:
 - Frascos para injetáveis de dose única
 - Retire uma única dose de 0,3 ml de vacina.
 - Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
 - Frasco para injetáveis multidose
 - Os frascos para injetáveis multidose contêm 6 doses de 0,3 ml cada.
 - Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
 - Retire 0,3 ml de Comirnaty Omicron XBB.1.5 para crianças entre 5 e 11 anos de idade.

Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Registe a data/hora apropriada no frasco para injetáveis. Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a primeira perfuração.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável Lactentes e crianças com idade entre 6 meses e 4 anos Vacina de mRNA contra a COVID-19 raxtozinamerano

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de a criança receber esta vacina, pois contém informação importante para a criança.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança.
- Se a criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Comirnaty Omicron XBB.1.5 e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de a criança receber Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Como Comirnaty Omicron XBB.1.5 é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Comirnaty Omicron XBB.1.5 e para que é utilizado

Comirnaty Omicron XBB.1.5 é uma vacina utilizada para a prevenção da COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável é administrado a lactentes e crianças com 6 meses a 4 anos de idade.

A vacina faz com que o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) produza anticorpos e células sanguíneas que atuam contra o vírus, dando proteção contra a COVID-19.

Dado que Comirnaty Omicron XBB.1.5 não contém o vírus para induzir a imunidade, não pode provocar COVID-19 à criança.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

2. O que precisa de saber antes de a criança receber Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 não deve ser administrado

- Se a criança tiver alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança antes de a criança receber a vacina se a criança:

- alguma vez teve uma reação alérgica grave ou problemas respiratórios depois de qualquer vacina injetável ou depois de lhe ter sido administrada esta vacina no passado.

- sentir-se nervosa em relação ao processo de vacinação ou alguma vez desmaiou depois de uma injeção.
- tem uma doença grave ou infeção com febre alta. No entanto, a criança pode levar a vacina se tiver uma febre ligeira ou uma infeção das vias respiratórias superiores, como uma constipação.
- tem um problema hemorrágico, faz nódoas negras facilmente ou toma um medicamento para prevenir coágulos no sangue.
- tem um sistema imunitário enfraquecido, devido a uma doença como a infeção pelo VIH ou está a tomar medicamentos, tais como corticosteroides, que afetam o seu sistema imunitário.

Existe um risco acrescido de miocardite (inflamação do músculo cardíaco) e de pericardite (inflamação da membrana que envolve o coração) após a vacinação com Comirnaty (ver secção 4). Estas doenças podem desenvolver-se apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino. O risco de miocardite e pericardite parece ser inferior em crianças com idade entre os 5 e 11 anos comparado com as crianças com idade entre os 12 e 17 anos. A maior parte dos casos de miocardite e de pericardite recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais. Após a vacinação, deve estar alerta para sinais de miocardite e pericardite, tais como falta de ar, palpitações e dor no peito, e procurar assistência médica imediata se desenvolver estes sintomas.

Tal como qualquer vacina, Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode não proteger todas as pessoas que recebem a vacina e não se sabe quanto tempo dura a proteção.

A eficácia de Comirnaty poderá ser inferior em pessoas imunocomprometidas. Se a criança for imunocomprometida, poderá receber doses adicionais de Comirnaty. Nestes casos, a criança deverá continuar a manter precauções físicas para ajudar a prevenir a COVID-19. Para além disso, os contactos mais próximos da criança deverão ser vacinados, conforme apropriado. Converse com o médico da criança sobre as recomendações individuais apropriadas.

Crianças

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável não é recomendado para crianças com idades entre os 5 e 11 anos.

Existem formulações pediátricas disponíveis para crianças com idade entre os 5 e 11 anos. Para mais informações, consultar o Folheto para outras formulações.

A vacina não é recomendada em lactentes com menos de 6 meses de idade.

Outros medicamentos e Comirnaty Omicron XBB.1.5

Informe o médico ou farmacêutico da criança se a criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se tiver recebido recentemente outra vacina.

Gravidez e amamentação

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável não se destina a indivíduos com mais de 5 anos de idade.

Para obter pormenores sobre a utilização em indivíduos com mais de 5 anos de idade, queira consultar o Folheto Informativo para outras formulações.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis) podem afetar temporariamente a capacidade da criança de utilizar máquinas ou fazer atividades como andar de bicicleta. Aguarde até que estes efeitos desapareçam antes de a criança retomar atividades que necessitem de maior atenção.

3. Como Comirnaty Omicron XBB.1.5 é administrado

Se o lactente tem 6 meses a menos de 12 meses de idade, irá receber Comirnaty Omicron XBB.1.5 após diluição como uma injeção de 0,2 ml num músculo da coxa. Em crianças ou lactentes com 1 ano de idade ou mais, Comirnaty Omicron XBB.1.5 irá ser administrado após diluição como uma injeção de 0,2 ml num músculo da coxa ou num músculo da parte superior do braço.

Se a criança não completou um esquema de vacinação primário contra a COVID-19 ou se não foi infetada com COVID-19 no passado, vai receber, no máximo, 3 injeções (o número total de doses necessário para o esquema primário). Recomenda-se que a segunda dose seja administrada 3 semanas após a primeira dose, seguida de uma terceira dose, pelo menos, 8 semanas após a segunda dose para completar o esquema primário.

Se a criança completou um esquema de vacinação primário contra a COVID-19 ou se teve COVID-19, irá receber 1 injeção. Se a criança foi vacinada anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, não deve receber uma dose de Comirnaty Omicron XBB.1.5 até, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente.

Se a criança completar 5 anos de idade entre as doses do esquema de vacinação primário, deve concluir o esquema primário com o mesmo nível de dose de 3 microgramas.

Se a criança for imunocomprometida, poderá receber doses adicionais de Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Intercambialidade

A criança poderá receber Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ou Omicron XBB.1.5 (ou uma associação) para o esquema primário, mas sem exceder o número total de doses necessário para o esquema primário. O esquema primário deve ser administrado apenas uma vez à criança.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Comirnaty Omicron XBB.1.5, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todas as vacinas, Comirnaty Omicron XBB.1.5 pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- irritabilidade (6 meses a < 2 anos de idade)
- local da injeção: dor/sensibilidade, inchaço
- cansaço, dor de cabeça
- sonolência (6 meses a < 2 anos de idade)
- dor muscular, dor nas articulações
- arrepios, febre
- diarreia

Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- náuseas, vômitos
- vermelhidão no local de injeção (“muito frequentes” no grupo dos 6 meses aos 11 anos de idade)
- gânglios linfáticos aumentados (observado com maior frequência após a dose de reforço)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- mal-estar geral, sensação de cansaço ou falta de energia/sono
- dor no braço
- insónia

- comichão no local de injeção
- reações alérgicas como erupção na pele (“frequentes” no grupo dos 6 meses aos < 2 anos de idade) ou comichão
- diminuição do apetite (“muito frequentes” no grupo dos 6 meses aos < 2 anos de idade)
- tonturas
- transpiração excessiva, suores noturnos

Efeitos indesejáveis raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- face temporariamente descaída num dos lados
- reações alérgicas como urticária ou inchaço da face

Efeitos indesejáveis muito raros: podem afetar 1 em cada 10 000 pessoas

- inflamação do músculo cardíaco (miocardite) ou inflamação da membrana que envolve o coração (pericardite) que pode resultar em falta de ar, palpitações ou dor no peito

Efeitos indesejáveis desconhecidos (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

- reação alérgica grave
- inchaço extenso do membro vacinado
- inchaço do rosto (pode ocorrer inchaço do rosto em doentes submetidos a preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis)
- uma reação cutânea que provoca manchas ou pápulas vermelhas com aparência de alvo ou “olho de boi” com um centro vermelho escuro rodeado de anéis de cor vermelha mais clara (eritema multiforme)
- sensação invulgar na pele, como formigueiro ou uma sensação de rastejamento (parestesia)
- diminuição da sensação ou sensibilidade, especialmente na pele (hipostesia)
- fluxo menstrual abundante (a maioria dos casos parece ser de natureza não grave e temporária)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se a criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico, enfermeiro ou farmacêutico da sua criança. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e incluir o número de lote, se disponível. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Comirnaty Omicron XBB.1.5

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

A informação que se segue sobre conservação, prazo de validade, utilização e manuseamento destina-se aos profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após a receção.

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 2 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Uma vez retirado do congelador, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado e transportado no frigorífico a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C por um período máximo de 10 semanas, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso. A embalagem exterior deve ser marcada com a nova data de eliminação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Uma vez descongelada, a vacina não pode ser novamente congelada.

Antes da sua utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados durante até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Após a diluição, conservar a vacina a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas, incluindo até 6 horas para o tempo de transporte. Eliminar qualquer vacina não usada.

Não usar esta vacina se observar a presença de partículas ou descoloração na diluição.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Comirnaty Omicron XBB.1.5

- A substância ativa da vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) chama-se raxtozinamerano. Após a diluição, cada frasco para injetáveis contém 10 doses de 0,2 ml com 3 microgramas de raxtozinamerano.
- Os outros componentes são:
 - ((4-hidroxibutil)azanodii)bis(hexano-6,1-dii)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
 - colesterol
 - trometamol
 - cloridrato de trometamol
 - sacarose
 - água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Comirnaty Omicron XBB.1.5 e conteúdo da embalagem

A vacina é uma dispersão de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9) fornecida num frasco para injetáveis multidose de 10 doses transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha de borracha e tampa castanho-avermelhado de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio.

Apresentações: 10 frascos para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Alemanha

Telefone: +49 6131 9084-0

Fax: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Fabricantes

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Alemanha

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em

Digitalizar o código com um dispositivo móvel para obter o folheto informativo em diferentes idiomas.



URL: <http://www.comirnatyglobal/>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Se a criança não completou um esquema de vacinação primário contra a COVID-19 ou se não tem antecedentes de infeção prévia pelo SARS-CoV-2, administre Comirnaty Omicron XBB.1.5 por via intramuscular após a diluição num esquema de vacinação primário com um máximo de 3 doses (o número total de doses necessário para o esquema primário) (0,2 ml cada); a segunda dose é administrada 3 semanas após a primeira dose, seguido de uma terceira dose, pelo menos, 8 semanas após a segunda dose para completar o esquema de vacinação primário.

Se a criança completou um esquema de vacinação primário contra a COVID-19 ou se tem antecedentes de infeção prévia pelo SARS-CoV-2, administre Comirnaty Omicron XBB.1.5 por via intramuscular após a diluição como uma dose única de 0,2 ml. Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, o indivíduo não deve receber uma dose de Comirnaty Omicron XBB.1.5 até, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente.

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico castanho-avermelhado** e que o **nome do medicamento é Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 microgramas)/dose dispersão injetável** (lactentes e crianças com idade entre 6 meses e 4 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes de utilizar.
- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um período máximo de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Diluição

- Aguarde que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente e inverta suavemente o frasco para injetáveis 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas e opacas de cor branca a esbranquiçada.
- A vacina descongelada tem de ser diluída no frasco para injetáveis de origem com **2,2 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)**, utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 e técnica asséptica.
- Iguale a pressão do frasco para injetáveis antes de retirar a agulha da rolha de borracha do frasco para injetáveis, retirando 1,3 ml de ar para dentro da seringa de diluição vazia.
- Inverta suavemente 10 vezes a dispersão diluída. Não agite.
- A vacina diluída tem de apresentar-se como uma dispersão de cor branca a esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Os frascos para injetáveis diluídos devem ser marcados com a **data e hora de eliminação** apropriadas.
- **Após a diluição**, conservar entre 2 °C a 30 °C e utilizar num período de **12 horas**.
- Não congelar nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

Preparação das doses de 0,2 ml

- Após a diluição, o frasco para injetáveis contém 2,6 ml, a partir dos quais é possível extrair 10 doses de 0,2 ml.
- Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
- Retire 0,2 ml de Comirnaty Omicron XBB.1.5 para lactentes e crianças com idade entre 6 meses e 4 anos.
Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair dez doses de um único frasco para injetáveis.
- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a diluição.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.