

**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

Nuvaxovid dispersão injetável  
Vacina contra a COVID-19 (recombinante, adjuvada)

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Estes são frascos para injetáveis multidose que contêm 5 doses ou 10 doses de 0,5 ml por frasco para injetáveis (ver secção 6.5).

Uma dose (0,5 ml) contém 5 microgramas de proteína *Spike* do SARS-CoV-2\*, e é adjuvada com Matrix-M.

O adjuvante Matrix-M contém por dose de 0,5 ml: Fração-A (42,5 microgramas) e Fração-C (7,5 microgramas) de extrato de *Quillaja saponaria* Molina.

\*produzida por tecnologia de DNA recombinante em linhas celulares de insetos, derivada de células Sf9 de *Spodoptera frugiperda*, através da utilização do sistema de expressão em Baculovirus.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão injetável (injetável).

A dispersão é incolor a ligeiramente amarela, transparente a ligeiramente opalescente (pH 7,2)

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Nuvaxovid é indicada para imunização ativa, para prevenção da COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos.

A utilização desta vacina deve estar em conformidade com as recomendações oficiais.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

##### *Esquema de vacinação primária*

##### *Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos*

Nuvaxovid é administrada por via intramuscular como um esquema de vacinação de 2 doses de 0,5 ml cada. Recomenda-se a administração da segunda dose 3 semanas após a primeira dose (ver secção 5.1).

##### Intercambialidade

Não existem dados disponíveis sobre a intercambialidade de Nuvaxovid com outras vacinas contra

a COVID-19 para concluir o esquema de vacinação primária. Os indivíduos que receberam uma primeira dose de Nuvaxovid devem receber a segunda dose de Nuvaxovid para concluírem o esquema de vacinação.

#### *Dose de reforço*

##### *Dose de reforço em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos*

Pode ser administrada uma dose de reforço de Nuvaxovid (0,5 ml) por via intramuscular aproximadamente 3 meses após o esquema de vacinação primária com Nuvaxovid em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos (dose de reforço homóloga).

Nuvaxovid também pode ser administrado como dose de reforço em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, após um esquema de vacinação primária composto por uma vacina de mRNA ou vacina de vector adenoviral (dose de reforço heteróloga). O intervalo de dose para a dose de reforço heteróloga é o mesmo que o autorizado para uma dose de reforço da vacina utilizada na vacinação primária (ver secção 5.1).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Nuvaxovid em crianças com menos de 12 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### *População idosa*

Não é necessário ajuste posológico em indivíduos idosos com idade  $\geq 65$  anos.

#### Modo de administração

Nuvaxovid destina-se apenas a injeção intramuscular, preferencialmente no músculo deltoide da parte superior do braço.

Não injetar 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 a ter em conta antes da administração da vacina, ver secção 4.4.

Para instruções acerca do manuseamento e eliminação da vacina, ver 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 com Nuvaxovid. Tem de estar sempre prontamente disponível tratamento médico adequado e supervisão para o caso de ocorrência de uma reação anafilática após a administração da vacina.

Recomenda-se observação atenta durante, pelo menos, 15 minutos após a vacinação. Não deve ser administrada uma dose adicional da vacina a pessoas que tenham desenvolvido anafilaxia na sequência de uma dose anterior de Nuvaxovid.

### Miocardite e pericardite

Existe um risco acrescido de miocardite e pericardite após a vacinação com Nuvaxovid. Estas doenças podem desenvolver-se apenas alguns dias após a vacinação e têm ocorrido sobretudo no prazo de 14 dias (ver secção 4.8).

Os dados disponíveis sugerem que o curso da miocardite e da pericardite após a vacinação não seja diferente do curso geral destas doenças.

Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de miocardite e pericardite.

Os vacinados (incluindo pais ou cuidadores) devem receber instruções no sentido de procurar assistência médica imediata caso desenvolvam sintomas indicativos de miocardite ou pericardite, tais como dor torácica (aguda e persistente), dispneia ou palpitações após a vacinação.

Os profissionais de saúde devem consultar as orientações e/ou especialistas para diagnosticar e tratar estas doenças.

### Reações relacionadas com ansiedade

Reações relacionadas com ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas com stress, podem ocorrer em associação com a vacinação, como uma resposta psicogénica à agulha da injeção. É importante que sejam implementadas precauções para evitar lesões causadas por um desmaio.

### Doença concomitante

A vacinação deve ser adiada em indivíduos com doença febril aguda grave ou infeção aguda.

A presença de uma infeção ligeira e/ou de febre baixa não deve adiar a vacinação.

### Trombocitopenia e coagulopatias

Tal como com outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos a receber terapêutica anticoagulante ou que tenham trombocitopenia ou qualquer coagulopatia (como hemofilia, por exemplo), dado poder ocorrer hemorragia ou formação de hematoma após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

### Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina foram avaliadas num número limitado de indivíduos imunocomprometidos. A eficácia de Nuvaxovid pode ser menor em indivíduos imunossuprimidos.

### Duração da proteção

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

### Limitações da efetividade da vacina

É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos antes de decorridos 7 dias após a segunda dose. Como acontece com todas as vacinas, a vacinação com Nuvaxovid pode não proteger todos os recetores da vacina.

### Excipientes

#### *Sódio*

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

#### *Potássio*

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

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A coadministração de Nuvaxovid com vacinas da gripe inativadas foi avaliada num número limitado de participantes num subestudo de um ensaio clínico exploratório, ver secção 4.8 e secção 5.1.

A resposta de anticorpos de ligação contra o SARS-CoV-2 foi inferior quando Nuvaxovid foi administrada concomitantemente com uma vacina da gripe inativada. Desconhece-se o significado clínico deste achado.

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

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Nuvaxovid em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal, ver secção 5.3.

A utilização de Nuvaxovid só deve ser considerada durante a gravidez quando os potenciais benefícios superarem eventuais riscos potenciais para a mãe e para o feto.

##### Amamentação

Desconhece-se se Nuvaxovid é excretada no leite humano.

Não são esperados quaisquer efeitos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados, porque a exposição sistémica da mulher a amamentar à Nuvaxovid é negligenciável.

##### Fertilidade

Os estudos em 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 e utilizar máquinas**

Os efeitos de Nuvaxovid 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 após esquema de vacinação primária

##### *Participantes com idade igual ou superior a 18 anos*

A segurança de Nuvaxovid foi avaliada a partir de uma análise interina de dados agrupados de 5 ensaios clínicos em curso na Austrália, África do Sul, Reino Unido, EUA e México. No momento da análise, um total de 49 950 participantes com idade igual ou superior a 18 anos tinha recebido, pelo menos, uma dose do esquema de vacinação primária de duas doses de Nuvaxovid (n=30 058) ou placebo (n=19 892). No momento da vacinação, a idade mediana era 48 anos (intervalo de 18 a 95 anos). A duração mediana do seguimento era 70 dias após a Dose 2, com 32 993 (66%) participantes a completarem mais de 2 meses de seguimento após a Dose 2.

Dos dados de reatogenicidade agrupados, que incluem participantes com idade igual ou superior a 18 anos inscritos nos dois estudos de fase 3 que receberam qualquer dose de Nuvaxovid (n=20 055) ou placebo (n=10 561), as reações adversas mais frequentes foram sensibilidade no local da injeção (75%), dor no local da injeção (62%), fadiga (53%), mialgia (51%), dor de cabeça (50%), mal-estar (41%), artralgia (24%) e náuseas ou vômitos (15%). As reações adversas foram, no geral, ligeiras a moderadas em termos de gravidade, com uma duração mediana inferior ou igual a 2 dias no caso de acontecimentos locais e inferior ou igual a 1 dia no caso de acontecimentos sistêmicos após a vacinação.

No geral, verificou-se uma maior incidência de reações adversas em grupos etários mais jovens: a incidência de sensibilidade no local da injeção, dor no local da injeção, fadiga, mialgia, dores de cabeça, mal-estar, artralgia, e náuseas ou vômitos foi mais elevada em adultos com 18 a < 65 anos de idade do que em pessoas com idade igual ou superior a 65 anos.

As reações adversas locais e sistêmicas foram relatadas com maior frequência após a Dose 2 do que após a Dose 1.

Vacinas da gripe sazonal inativadas aprovadas foram coadministradas aos participantes no mesmo dia que a Dose 1 de Nuvaxovid (n=217) ou placebo (n=214), no músculo deltoide do braço oposto, em 431 participantes inscritos num subestudo exploratório de Fase 3 (2019nCoV-302). A frequência de reações adversas locais e sistêmicas na população do subestudo de gripe foi maior do que na população do estudo principal após a Dose 1, tanto em participantes que receberam Nuvaxovid como em participantes que receberam placebo.

#### *Adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos*

A segurança de Nuvaxovid nos adolescentes foi avaliada numa análise interina da porção em expansão pediátrica de um estudo continuado de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em ocultação para o observador, controlado por placebo (Estudo 2019nCoV-301). Foram recolhidos dados de segurança em 2 232 participantes com idades compreendidas entre os 12 e os 17anos, com e sem evidência de infeção anterior por SARS CoV-2, nos Estados Unidos, que tivessem recebido pelo menos uma dose de Nuvaxovid (n=1 487) ou placebo (n=745). As características demográficas eram semelhantes entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo.

As reações adversas mais frequentes foram sensibilidade no local da injeção (71%), dor no local da injeção (67%), dor de cabeça (63%), mialgia (57%), fadiga (54%), mal estar (43%), náuseas ou vômitos (23%), artralgia (19%) e pirexia (17%). Observou-se febre com mais frequência nos adolescentes, com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos, do que nos adultos, sendo a frequência muito comum após a segunda dose nos adolescentes. As reações adversas foram geralmente de severidade ligeira a moderada com uma duração média igual ou inferior a 2 dias para as reações locais e de 1 dia ou menos para as reações sistêmicas pós-vacinação.

#### Resumo do perfil de segurança após a dose de reforço

##### *Participantes com idade igual ou superior a 18 anos*

Num estudo independente (estudo CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) que avaliou a utilização de uma dose de reforço Nuvaxovid em indivíduos que tinham completado a vacinação primária com uma vacina mRNA autorizada contra a COVID-19 ou uma vacina de vector adenoviral contra a COVID-19, não foram identificadas novas preocupações de segurança.

A segurança e imunogenicidade de uma dose de reforço de Nuvaxovid foram avaliadas num estudo em curso de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em ocultação para o observador e controlado por placebo (Estudo 2019nCoV-301). No total, 12 777 participantes receberam uma dose de reforço da vacina pelo menos 6 meses após o esquema de vacinação primária com duas doses (mediana de 11 meses entre a conclusão do esquema primário e a dose de reforço). Dos 12 777 participantes que receberam uma dose de reforço, 39 participantes não receberam Nuvaxovid nas três doses. As análises

de segurança incluíram a avaliação das reações adversas locais e sistêmicas solicitadas no prazo de 7 dias após uma dose de reforço para os participantes que preencheram o diário eletrônico (n=10 137).

As reações adversas solicitadas mais frequentes foram a sensibilidade no local da injeção (73%), dor no local da injeção (61%), fadiga (52%), dor muscular (51%), dor de cabeça (45%), mal-estar (40%) e dor articular (26%).

#### *Adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade*

A segurança de uma dose de reforço de Nuvaxovid foi avaliada numa análise interina de um estudo em curso de Fase 3 (Estudo 2019nCoV-301). Um total de 1 499 participantes receberam uma dose de reforço aproximadamente 9 meses após receberem a Dose 2 do esquema primário. Um subconjunto de 220 participantes que receberam a dose de reforço foram avaliados relativamente às reações adversas solicitadas no prazo de 7 dias após a dose de reforço (Conjunto de Análise de Segurança do Reforço *Ad Hoc*), dos quais 190 preencheram o diário eletrônico.

As reações adversas solicitadas ocorreram em frequências mais altas e com maior grau nos adolescentes do que nos adultos. As reações adversas solicitadas mais frequentes foram a sensibilidade no local da injeção (72%), dor de cabeça (68%), fadiga (66%), dor no local da injeção (64%), dor muscular (62%), mal-estar (47%) e náuseas/vômitos (26%), com uma duração mediana de 1 a 2 dias após a vacinação. Não se observaram, entre os participantes, novas preocupações de segurança desde a administração da dose de reforço e até 28 dias após a mesma.

#### Lista tabular das reações adversas

As reações adversas observadas durante estudos clínicos encontram-se listadas de acordo com as seguintes categorias de frequência:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ),

Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ),

Pouco frequentes ( $1/1000$ ,  $< 1/100$ ),

Raros ( $1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ),

Muito raros ( $< 1/10\ 000$ ),

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

Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 1: Reações adversas em ensaios clínicos de Nuvaxovid e experiência pós-autorização em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos**

<b>Classes de sistemas de órgãos MedDRA</b>	<b>Muito frequentes (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Frequentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Pouco frequentes (<math>1/1000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raros (<math>\geq 1/10\ 000</math> a <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Desconhecido ( não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)</b>
Doenças do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia		
Doenças do sistema imunitário					Anafilaxia
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia				Parestesia Hipoestesia
Cardiopatias					Miocardite Pericardite
Doenças vasculares			Hipertensão <sup>d</sup>		

Doenças gastrointestinais	Náuseas ou vômitos <sup>a</sup>				
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea Eritema Prurido Urticária		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia <sup>a</sup> Artralgia <sup>a</sup>				
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sensibilidade e no local da injeção <sup>a</sup> Dor no local da injeção <sup>a</sup> Fadiga <sup>a</sup> Mal-estar <sup>a,b</sup>	Vermelhidão no local da injeção <sup>a,c</sup> Inchaço no local da injeção <sup>a</sup> Pirexia <sup>c</sup> Dores nas extremidades	Prurido no local da injeção Arrepios	Calor no local da injeção	

a Foram observadas maiores frequências destes acontecimentos, após a segunda dose.

b Este termo também inclui acontecimentos notificados como síndrome do tipo gripal.

c Este termo inclui vermelhidão no local da injeção e eritema no local da injeção (frequentes).

d Não foi comunicada hipertensão em adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos no estudo clínico.

e Foi observada pirexia com mais frequência em adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e 17 anos, do que nos adultos, sendo a frequência muito comum após a segunda dose nos adolescentes.

#### Descrição de determinadas reações adversas

Durante os ensaios clínicos, foi observada uma maior incidência de hipertensão após a vacinação com Nuvaxovid (n=46, 1,0%) comparativamente ao placebo (n=22, 0,6%) em adultos mais velhos durante os 3 dias seguintes à vacinação.

#### 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 incluam o número de lote, se disponível.**

### **4.9 Sobredosagem**

Não foi notificado nenhum caso de sobredosagem. Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização das funções vitais e o possível tratamento sintomático.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas, subunidade proteica, código ATC: J07BN04

#### Mecanismo de ação

Nuvaxovid é composta por nanopartículas de proteína *spike* (S) recombinante do SARS-CoV-2 de cadeia completa purificada, estabilizadas na sua conformação de pré-fusão. A adição do adjuvante Matrix-M à base de saponina facilita a ativação das células do sistema imunitário inato, o que melhora

a magnitude da resposta imunitária específica para a proteína S. Os dois componentes da vacina desencadeiam respostas imunitárias de células B e células T contra a proteína S, incluindo anticorpos neutralizantes, que podem contribuir para a proteção contra a COVID-19.

### Eficácia clínica

#### Esquema de vacinação primária

A eficácia clínica, segurança e imunogenicidade de Nuvaxovid estão a ser avaliadas em dois estudos principais de Fase 3 controlados por placebo: Estudo 1 (2019nCoV-301), realizado na América do Norte, e Estudo 2 (2019nCoV-302), realizado no Reino Unido, e um estudo de Fase 2a/b, Estudo 3, realizado na África do Sul.

#### *Estudo 1 (2019nCoV-301)*

O Estudo 1 é um estudo de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em ocultação para o observador, controlado por placebo, com um estudo principal em adultos conduzido em participantes com idade igual ou superior a 18 anos, a decorrer nos EUA e no México, e uma expansão pediátrica que ocorre em participantes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos nos Estados Unidos.

#### *Participantes com idade igual ou superior a 18 anos*

No momento da inclusão no estudo principal em adultos, os participantes foram estratificados por idade (18 a 64 anos e idade  $\geq 65$  anos) e atribuídos, segundo um rácio de 2:1, para receberem Nuvaxovid ou placebo. Foram excluídos do estudo participantes que estavam significativamente imunocomprometidos devido a doença de imunodeficiência, participantes com cancro ativo a fazer quimioterapia, participantes que tinham recebido terapêutica imunossupressora crónica ou imunoglobulina ou produtos derivados do sangue nos 90 dias anteriores, participantes grávidas ou a amamentar e participantes que tinham um historial de COVID-19 diagnosticada confirmada laboratorialmente. Foram incluídos no estudo participantes com comorbilidade subjacente clinicamente estável, bem como participantes com infeção pelo VIH bem controlada.

A inclusão de adultos foi concluída em fevereiro de 2021. Os participantes serão seguidos por um período máximo de 24 meses após a segunda dose, para avaliações de segurança e da eficácia contra a COVID-19. Após a recolha de dados de segurança suficientes para apoiar o pedido de autorização para utilização de emergência, os participantes que receberam inicialmente placebo foram convidados a receber duas injeções de Nuvaxovid com um intervalo de 21 dias, e os participantes que receberam inicialmente Nuvaxovid foram convidados a receber duas injeções de placebo com 21 dias de intervalo (“cruzamento em ocultação”). Foi oferecida a todos os participantes a oportunidade de continuarem a ser seguidos no estudo.

A população de análise primária de eficácia (designada por “Conjunto de análise de eficácia de acordo com o protocolo” [*Per-Protocol Efficacy*, PP-EFF]) incluiu 25 452 participantes que receberam Nuvaxovid (n=17 312) ou placebo (n=8 140), receberam duas doses (Dose 1 no Dia 0; Dose 2 no Dia 21, mediana de 21 dias [IQR de 21-23], intervalo de 14-60), não revelaram desvios ao protocolo excludentes, e não apresentaram evidência de infeção pelo SARS-CoV-2 ao longo dos 7 dias seguintes à segunda dose.

As características demográficas e de linha basal eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise PP-EFF de participantes que receberam Nuvaxovid, a idade mediana era 47 anos (intervalo: 18 a 95 anos); 88% (n=15 264) tinham 18 a 64 anos de idade e 12% (n=2 048) tinham idade igual ou superior a 65 anos; 48% eram do sexo feminino; 94% eram dos EUA e 6% eram do México; 76% eram caucasianos, 11% eram negros ou afro-americanos, 6% eram índios americanos (incluindo nativos americanos) ou nativos do Alasca, e 4% eram asiáticos; 22% eram hispânicos ou latinos. Pelo menos uma comorbilidade preexistente ou característica de estilo de vida associada a um risco aumentado de COVID-19 grave, estava presente em 16 493 (95%) dos participantes. As comorbilidades incluíam: obesidade (índice de massa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>); doença pulmonar crónica; diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovascular; doença renal crónica; ou infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Outras características de alto

risco incluíam idade  $\geq 65$  anos (com ou sem comorbilidades) ou idade  $< 65$  anos com comorbilidades e/ou vivência ou condições de trabalho envolvendo conhecida exposição frequente ao SARS-CoV-2 ou a locais densamente povoados.

Os casos de COVID-19 foram confirmados através de reação em cadeia da polimerase (PCR) por um laboratório central. A eficácia da vacina é apresentada na Tabela 2.

**Tabela 2: Eficácia da vacina contra COVID-19 confirmada por PCR, com início a partir de 7 dias após a segunda vacinação <sup>1</sup> - conjunto de análise PP-EFF; Estudo 2019nCoV-301**

Subgrupo	Nuvaxovid			Placebo			% de eficácia da vacina (IC de 95%)
	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%) <sup>2</sup>	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas <sup>2</sup>	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%) <sup>3</sup>	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas <sup>2</sup>	
<b>Parâmetro de avaliação de eficácia primário</b>							
Todos os participantes	17 312	14 (0,1)	3,26	8140	63 (0,8)	34,01	90,4% (82,9, 94,6) <sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Eficácia da vacina (EV) avaliada em participantes sem desvios ao protocolo importantes, que eram seronegativos (para o SARS-CoV-2) na situação basal e não tinham à data infecção por SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente, com início dos sintomas até 6 dias após a segunda dose, e que tenham recebido o regime prescrito da vacina do ensaio.

<sup>2</sup> Taxa média de incidência de doença por ano em 1000 pessoas.

<sup>3</sup> Com base no modelo log-linear de taxa de incidência de infecção COVID-19 confirmada por PCR, utilizando regressão de Poisson com grupo de tratamento e estratos de idade como efeitos fixos e variação de erro robusta, onde  $EV = 100 \times (1 - \text{risco relativo})$  (Zou, 2004).

<sup>4</sup> Cumpriu o critério do parâmetro de avaliação de eficácia primário para sucesso, com um limite inferior do intervalo de confiança (LBCI)  $> 30\%$  na análise confirmatória primária planeada.

A eficácia da vacina Nuvaxovid na prevenção do surgimento de COVID-19 a partir de sete dias após a Dose 2 foi de 90,4% (IC de 95%, 82,9, 94,6). Não foram notificados casos graves de COVID-19 nos 17 312 participantes que receberam Nuvaxovid, comparativamente com 4 casos de COVID-19 grave notificados nos 8 140 participantes que receberam placebo no conjunto de análise PP-EFF.

As análises de subgrupos do parâmetro de avaliação de eficácia primário demonstraram estimativas pontuais de eficácia semelhantes para participantes do sexo masculino e feminino e grupos raciais, e entre os participantes com comorbilidades clínicas associadas a risco elevado de COVID-19 grave. Não se verificaram diferenças significativas em termos de eficácia geral da vacina em participantes que tinham risco acrescido de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbilidades que aumentam o risco de COVID-19 grave (p. ex., IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, doença pulmonar crónica, diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovascular e doença renal crónica).

Os resultados de eficácia refletem a inclusão ocorrida durante o período de tempo no qual estirpes classificadas como

Variantes de Preocupação ou Variantes de Interesse estavam predominantemente em circulação nos dois países (EUA e México) onde o estudo foi realizado. Estavam disponíveis dados de sequenciação para 61 dos 77 casos do parâmetro de avaliação (79%). Destes, 48 em 61 (79%) foram identificados como sendo causados por Variantes de Preocupação ou Variantes de Interesses. As Variantes de Preocupação mais frequentemente identificadas foram Alfa, com 31/61 casos (51%), Beta (2/61, 4%) e Gama (2/61, 4%), enquanto as Variantes de Interesse mais frequentes foram a Iota, com 8/61 casos (13%), e a Épsilon (3/61, 5%).

*Eficácia em adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos*

A avaliação da eficácia e da imunogenicidade do Nuvaxovid em participantes adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos ocorreu nos Estados Unidos, na porção pediátrica em

expansão contínua, do estudo 2019nCoV-301 de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em ocultação para o observador, controlado por placebo. Um total de 1 799 participantes, distribuídos num rácio de 2:1 para receber duas doses de Nuvaxovid (n=1 205) ou de placebo (n=594) por via de injeção intramuscular, com 21 dias de intervalo entre as duas, representavam a população da eficácia por protocolo. Os participantes com infeção confirmada ou infetados anteriormente por SARSCoV-2 na altura da aleatorização não foram incluídos na análise de eficácia primária.

A inclusão de adolescentes terminou em junho de 2021. Os participantes foram seguidos durante um período máximo de 24 meses após a segunda dose para avaliação da segurança, eficácia e imunogenicidade contra a COVID-19. Após um período de seguimento de segurança de 60 dias, os recipientes adolescentes iniciais de placebo foram convidados a receber duas injeções de Nuvaxovid com 21 dias de intervalo e os recipientes iniciais de Nuvaxovid foram convidados a receber duas injeções de placebo com 21 dias de intervalo (“blinded crossover”). A todos os participantes foi dada a oportunidade de continuarem a ser seguidos no estudo.

A COVID-19 foi definida como sendo o primeiro episódio de COVID-19 ligeiro, moderado ou grave confirmado por PCR com, pelo menos, um ou mais sintomas pré-definidos dentro de cada categoria de gravidade. A COVID-19 ligeira foi definida como febre, novo início de tosse ou, pelo menos, 2 ou mais sintomas adicionais de COVID-19.

Registaram-se 20 casos de COVID-19 ligeira sintomática confirmados por PCR (Nuvaxovid, n=6 [0,5%]; placebo, n=14 [2,4%]) resultando numa estimativa de pontos de eficácia de 79,5% (IC 95%: 46,8%, 92,1%).

Na altura em que foi feita esta análise, a variante de preocupação (VOC) Delta (linhagens B.1.617.2 e AY) era a variante predominante em circulação nos EUA, responsável por todos os casos a partir dos quais os dados sequenciais se encontram disponíveis (11/20, 55%).

#### *Imunogenicidade em adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos*

Uma análise da resposta de anticorpos neutralizadores do SARS-CoV-2, 14 dias após a Dose 2 (Dia 35), foi conduzida em participantes adolescentes seronegativos à nucleoproteína (NP) anti-SARS-CoV-2 e PCR-negativo na linha basal. As respostas de anticorpos neutralizadores foram comparadas com aquelas observadas em participantes adultos seronegativos/PCR-negativos com idades compreendidas entre os 18 e os 25 anos, que faziam parte do estudo principal em adultos (Conjunto de análises de imunogenicidade segundo o protocolo (PP-IMM)) tal como apresentado na Tabela 3. A não-inferioridade obrigava a que os 3 critérios que se seguem fossem cumpridos: o limite inferior do IC de 95% para os títulos das razões médias geométricas (RMG) (RMG 12 aos 17 anos/RMG 18 aos 25 anos) > 0,67; estimativa de pontos da razão de RMG  $\geq$  0,82; e o limite inferior do IC de 95% de dois lados para a diferença das taxas de seroconversão (SCR) (SCR 12 aos 17 anos menos SCR 18 aos 25 anos) > -10%. Estes critérios de não-inferioridade foram cumpridos.

**Tabela 3: razão ajustada da média geométrica dos títulos de anticorpos neutralizadores do Ensaio de microneutralização para o vírus do tipo selvagem SARS-CoV-2 S, no Dia 35, global e apresentada por grupo etário (Conjunto de análises PP-IMM)<sup>1</sup>**

Ensaio	Ponto temporal	Expansão pediátrica (12 aos 17 anos) N=390	Estudo principal adultos (18 aos 25 anos) N=416	12 aos 17 anos versus 18 aos 25 anos
		TMG CI 95% <sup>2</sup>	TMG CI 95% <sup>2</sup>	RMG CI 95% <sup>2</sup>
<b>Microneutralização (1/diluição)</b>	Dia 35 (14 dias após a Dose 2)	3859,6 (3422,8, 4352,1)	2633,6 (2388,6, 2903,6)	1,46 (1,25, 1,71) <sup>3</sup>

Abreviaturas: ANCOVA = Análise de covariância; IC = Intervalo de confiança; RMG = Razão de TMG, definida como a razão de 2 TMG para comparação de 2 coortes de idades; TMG = Título médio geométrico; LIDQ = Limite inferior de quantização; MN = Microneutralização; N = Número de participantes no conjunto de análises de imunogenicidade segundo

o protocolo (IMM-PP) específicas do ensaio em cada parte do estudo com resposta não falível em cada consulta; IMM-PP = Imunogenicidade segundo o protocolo; SARS-CoV-2 = Síndrome respiratório agudo grave do coronavírus 2.

<sup>1</sup> A Tabela inclui os participantes que fazem parte apenas do grupo de vacinas ativo.

<sup>2</sup> Uma ANCOVA com coorte de idades como efeito principal e anticorpos neutralizadores do ensaio de MN de linha basal como covariável foi efetuada de modo a calcular a RMG. Os valores de resposta individuais abaixo do LIDQ foram definidos para metade do LIDQ.

<sup>3</sup> Representa populações (n1, n2) definidas como:

n1 = número de participantes no estudo principal em adultos (18 a 25 anos de idade) com resultado de anticorpos neutralizadores não falível

n2 = número de participantes na expansão pediátrica (12 a 17 anos de idade) com resultado de anticorpos neutralizadores não falível

### Estudo 2 (2019nCoV-302)

O Estudo 2 foi um estudo de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em ocultação para o observador, controlado por placebo, em participantes dos 18 aos 84 anos de idade, que decorreu no Reino Unido. No momento da inclusão, os participantes foram estratificados por idade (18 a 64 anos; 65 a 84 anos) para receberem Nuvaxovid ou placebo. Foram excluídos do estudo participantes que estavam significativamente imunocomprometidos devido a doença de imunodeficiência, participantes com diagnóstico de cancro ou submetidos a tratamento oncológico à data, participantes com doença/condição autoimune, participantes que tinham recebido terapêutica imunossupressora crónica ou imunoglobulina ou produtos derivados do sangue nos 90 dias anteriores, participantes com doença hemorrágica ou submetidos a utilização contínua de anticoagulantes, participantes com historial de reações alérgicas e/ou anafilaxia, participantes grávidas e participantes que tinham um historial de COVID-19 diagnosticada confirmada laboratorialmente. Foram incluídos no estudo os participantes com doença clinicamente estável, definida como doença que não exigira alteração significativa da terapêutica ou hospitalização devido a agravamento da doença nas 4 semanas anteriores à inclusão. Não foram excluídos da inclusão participantes com infeção conhecida e estável pelo VIH, vírus da Hepatite C (VHC) ou vírus da Hepatite B (VHB).

A inclusão foi concluída em novembro de 2020. Os participantes foram seguidos por um período máximo de 12 meses após a última vacinação, para avaliações de segurança e eficácia contra a COVID-19.

O conjunto de análise de eficácia primária (PP-EFF) incluiu 14 039 participantes que receberam Nuvaxovid (n=7020) ou placebo (n=7019), receberam duas doses (Dose 1 no Dia 0; Dose 2 no Dia 21, mediana de 21 dias (IIQ de 21-23), intervalo de 16-45, não revelaram desvios ao protocolo excludentes, e não apresentaram evidência de infeção pelo SARS-CoV-2 ao longo dos 7 dias seguintes à segunda dose.

As características demográficas e ao início do estudo eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise PP-EFF para os participantes que receberam Nuvaxovid, a idade mediana era de 56,0 anos (intervalo: 18 a 84 anos); 72% (n=5067) tinham 18 a 64 anos de idade e 28% (n=1953) tinham 65 a 84 anos de idade; 49% eram do sexo feminino; 94% eram caucasianos; 3% eram asiáticos; 1% eram de várias raças, <1% eram negros ou afroamericanos; e <1% eram hispânicos ou latinos; e 45% tinham, pelo menos, uma condição comórbida.

**Tabela 4: Análise da eficácia da vacina contra COVID-19 confirmada por PCR, com início a partir de 7 dias após a segunda vacinação - (população PP-EFF: Estudo 2 (2019nCoV-302))**

Subgrupo	Nuvaxovid			Placebo			% de eficácia da vacina (IC de 95%)
	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%)	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas <sup>1</sup>	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%)	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas <sup>1</sup>	

<b>Parâmetro de avaliação de eficácia primário</b>							
Todos os participantes	7020	10 (0,1)	6,53	7019	96 (1,4)	63,43	89,7 (80,2, 94,6) <sup>2,3</sup>
<b>Análises de subgrupos do parâmetro de avaliação de eficácia primário</b>							
18 a 64 anos de idade	5067	9 (0,2)	12,30	5 062	87 (1,7)	120,22	89,8 <sup>2</sup> (79,7, 94,9)
65 a 84 anos de idade	1953	1 (0,10) <sup>2</sup>	---	1 957	9 (0,9) <sup>2</sup>	---	88,9% (20,2, 99,7)

<sup>1</sup> Taxa média de incidência de doença por ano em 1000 pessoas.

<sup>2</sup> Com base no modelo log-linear de ocorrência, utilizando regressão de Poisson modificada com função de ligação logarítmica, grupo de tratamento e estratos de grupo etário e regiões agrupadas como efeitos fixos e variação de erro robusta [Zou, 2004].

<sup>3</sup> Cumpriu o critério do parâmetro de avaliação de eficácia primário para sucesso, com um limite inferior do intervalo de confiança (LBCI) >30%, a eficácia foi confirmada na análise interina.

<sup>4</sup> Com base no modelo de Clopper-Pearson (devido a alguns acontecimentos), IC de 95% calculados utilizando o método binomial exato de Clopper-Pearson, ajustado para o total do tempo de vigilância.

Estes resultados refletem a inclusão ocorrida durante o período de tempo no qual a variante B.1.1.7 (Alfa) esteve em circulação no Reino Unido. A identificação da variante Alfa baseou-se na falha do gene-alvo S em PCR. Estavam disponíveis dados relativos a 95 dos 106 casos do parâmetro de avaliação (90%). Destes, 66 em 95 (69%) foram identificados como a variante Alfa, sendo os outros casos classificados como não Alfa.

Não foram notificados casos graves de COVID-19 nos 7020 participantes que receberam Nuvaxovid, comparativamente com 4 casos de COVID-19 grave notificados nos 7019 participantes que receberam placebo no conjunto de análise PP-EFF.

#### *Subestudo de coadministração de vacina da gripe sazonal aprovada*

No geral, 431 participantes foram covacinados com vacinas da gripe sazonal inativadas; 217 participantes no subestudo receberam Nuvaxovid e 214 receberam placebo. As características demográficas e ao início do estudo eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise de imunogenicidade de acordo com o protocolo (PP-IMM) para os participantes que receberam Nuvaxovid (n=191), a idade mediana era de 40 anos (intervalo: 22 a 70 anos); 93% (n=178) tinham 18 a 64 anos de idade e 7% (n=13) tinham 65 a 84 anos; 43% eram do sexo feminino; 75% eram caucasianos; 23% eram multirraciais ou de minorias étnicas; e 27% tinham, pelo menos, uma condição comórbida. A coadministração não resultou em nenhuma alteração nas respostas imunitárias à vacina da gripe, conforme medido por ensaio de inibição de hemaglutinação (HAI). Foi observada uma redução de 30% nas respostas de anticorpos a Nuvaxovid, conforme avaliado por um ensaio de IgG anti-*spike*, com taxas de seroconversão semelhantes às observadas em participantes não vacinados (ver secção 4.5 e secção 4.8).

#### *Estudo 3 (2019nCoV-501)*

O Estudo 3 foi um estudo de Fase 2a/b, multicêntrico, aleatorizado, em ocultação para o observador, controlado por placebo, que decorreu na África do Sul em participantes seronegativos para VIH dos 18 aos 84 anos de idade e pessoas portadoras do VIH (PLWH) dos 18 aos 64 anos de idade. As PLWH estavam clinicamente estáveis (livres de infecções oportunistas), recebiam terapêutica antirretroviral altamente ativa e estável e tinham uma carga viral do VIH-1 < 1000 cópias/ml.

A inclusão foi concluída em novembro de 2020.

O conjunto de análise de eficácia primária (PP-EFF) incluiu 2 770 participantes que receberam Nuvaxovid (n=1 408) ou placebo (n=1 362), receberam duas doses (Dose 1 no Dia 0; Dose 2 no Dia

21), não revelaram desvios ao protocolo excludentes, e não apresentaram evidência de infecção pelo SARS-CoV-2 ao longo dos 7 dias seguintes à segunda dose.

As características demográficas e ao início do estudo eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise PP-EFF de participantes que receberam Nuvaxovid, a idade mediana era 28 anos (intervalo: 18 a 84 anos); 40% eram do sexo feminino; 91% eram negros/afroamericanos; 2% eram caucasianos, 3% eram de várias raças; 1% eram asiáticos; e 2% eram hispânicos ou latinos; e 5,5% eram HIV positivos.

Foi acumulado um total de 147 casos de COVID-19 sintomáticos leves, moderados ou graves entre todos os participantes adultos, seronegativos (para SARS-CoV-2) na situação basal, para a análise completa (Conjunto de Análise PP-EFF) do parâmetro de avaliação primário de eficácia, com 51 (3,62%) casos para Nuvaxovid versus 96 (7,05%) casos para placebo. A eficácia vacinal resultante de Nuvaxovid foi de 48,6% (IC de 95%: 28,4, 63,1).

Estes resultados refletem a inclusão ocorrida durante o período de tempo no qual a variante B.1.351 (Beta) esteve em circulação na África do Sul.

### Dose de reforço

#### *Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 18 anos*

##### *Estudo 2019nCoV-101, Parte 2*

A segurança e imunogenicidade de uma dose de reforço de Nuvaxovid foi avaliada num estudo clínico aleatório em curso de Fase 2, em ocultação para os observadores e controlado por placebo, administrado como dose única de reforço (Estudo 2019nCoV-101, Parte 2) em participantes adultos saudáveis com idades entre os 18 e os 84 anos, seronegativos para SARS-CoV-2 na situação basal. Um total de 254 participantes (Conjunto de Análises Completo) recebeu duas doses de Nuvaxovid (0,5 ml, 5 microgramas com 3 semanas de intervalo) como esquema de vacinação primária. Um subconjunto de 104 participantes recebeu uma dose de reforço de Nuvaxovid aproximadamente 6 meses após ter recebido a Dose 2 do esquema de vacinação primária. Uma única dose de reforço de Nuvaxovid induziu um aumento aproximado de 96 vezes nos anticorpos neutralizadores, de um RMG de 63 pré-reforço (Dia 189) para um RMG de 6023 pós-reforço (Dia 217) e um aumento aproximado de 4,1 vezes de um RMG de pico (14 dias pós-Dose 2) de 1470.

##### *Estudo 2019nCoV-501*

No Estudo 3, um estudo de Fase 2a/b, aleatorizado, em ocultação para o observador, controlado por placebo, a segurança e imunogenicidade da dose de reforço foi avaliada em participantes seronegativos para VIH dos 18 aos 84 anos de idade e pessoas portadoras do VIH clinicamente estáveis dos 18 aos 64 anos de idade seronegativos para SARS-CoV-2 na situação basal. Um total de 1173 participantes (Conjunto de Análise PP-IMM) recebeu uma dose de reforço de Nuvaxovid aproximadamente 6 meses após a conclusão do esquema primário de Nuvaxovid (Dia 201). Um aumento aproximado de 52 vezes nos anticorpos neutralizadores foi mostrado de um RMG de 69 pré-reforço (Dia 201) para um RMG de 3600 pós-reforço (Dia 236) e um aumento aproximado de 5,2 vezes de um RMG de pico (14 dias pós-Dose 2) de 694.

A segurança e imunogenicidade das vacinas contra a COVID-19 administradas como reforço após a conclusão de um esquema de vacinação primária com outra vacina autorizada contra a COVID-19 foi avaliada num estudo independente no Reino Unido

O ensaio independente, multicêntrico, aleatorizado, controlado e iniciado por um investigador de Fase 2 (CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) investigou a imunogenicidade de um reforço em adultos com 30 anos ou mais, sem historial de infecção por SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente. A Nuvaxovid foi administrada pelo menos 70 dias após a conclusão de um esquema de vacinação primária ChAdOx1 nCov-19 (Oxford–AstraZeneca) ou pelo menos 84 dias após a conclusão de um esquema de vacinação primária BNT162b2 (Pfizer–BioNTech). Os títulos de anticorpos neutralizadores medidos por um ensaio do tipo selvagem foram avaliados 28 dias após a dose de reforço. No grupo designado para receber Nuvaxovid, 115 participantes receberam um esquema de

vacinação primária de duas doses de ChAdOx1 nCov-19 e 114 participantes receberam um esquema de vacinação primária de duas doses de BNT162b2, antes de receberem uma dose única de reforço (0,5 ml) de Nuvaxovid. A Nuvaxovid demonstrou uma resposta de reforço, independentemente da vacina utilizada no esquema de vacinação primária.

#### *Dose de reforço em adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade*

A eficácia das doses de reforço de Nuvaxovid em adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade é inferida dos dados recolhidos relativos às doses de reforço da vacina em adultos nos estudos 2019nCoV-101 e 2019nCoV-501, uma vez que a Nuvaxovid demonstrou induzir uma resposta imune e uma eficácia comparáveis após o esquema primário em adolescentes e adultos, tendo a sua capacidade para reforçar a resposta imune induzida pela vacina sido demonstrada em adultos.

#### População idosa

Nuvaxovid foi avaliada em indivíduos de idade igual ou superior a 18 anos. A eficácia de Nuvaxovid foi consistente entre idosos ( $\geq 65$  anos) e indivíduos mais jovens (18 a 64 anos) para o esquema primário.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Nuvaxovid em um ou mais subgrupos da população pediátrica na 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, tolerância local e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento.

#### Genotoxicidade e carcinogenicidade

Foram realizados estudos in vitro de genotoxicidade com o adjuvante Matrix-M. O adjuvante revelou ser não mutagénico. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade.

#### Toxicidade reprodutiva

Foi realizado um estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em ratas fêmeas, às quais foram administradas quatro doses intramusculares (duas antes do acasalamento; duas durante a gestação) de 5 microgramas de proteína rS do SARS-CoV-2 (aproximadamente 200 vezes mais do que a dose humana de 5 microgramas, ajustada em função do peso), com 10 microgramas de adjuvante Matrix-M (aproximadamente 40 vezes mais do que a dose humana de 50 microgramas, ajustada em função do peso). Não se observaram quaisquer efeitos adversos da vacina sobre a fertilidade, a gravidez/lactação ou o desenvolvimento do embrião/feto e das crias até ao Dia 21 pós-natal.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Hidrogenofosfato dissódico heptahidratado  
Dihidrogenofosfato de sódio monohidratado  
Cloreto de sódio  
Polissorbato 80

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)  
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)  
Água para preparações injetáveis

#### Adjuvante (Matrix-M)

Colesterol  
Fosfatidilcolina (incluindo all-rac- $\alpha$ -Tocoferol)  
Dihidrogenofosfato de potássio  
Cloreto de potássio  
Hidrogenofosfato dissódico dihidratado  
Cloreto de sódio  
Água para preparações injetáveis

Para o adjuvante: ver também secção 2.

## **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos nem diluído.

## **6.3 Prazo de validade**

### Frasco para injetáveis por abrir

12 meses entre 2 °C e 8 °C, protegido da luz.

A vacina Nuvaxovid por abrir demonstrou permanecer estável até 12 horas a 25°C. O armazenamento a 25°C não é o armazenamento ou condições de envio recomendados, mas pode orientar decisões para utilização em caso de variações temporárias de temperatura durante os 12 meses de armazenamento entre 2 °C e 8 °C.

### Frasco para injetáveis perfurado

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 12 horas entre 2 °C e 8 °C, ou durante 6 horas à temperatura ambiente (temperatura máxima de 25 °C) a partir do momento da primeira punção com agulha até à administração.

Do ponto de vista microbiológico, após a primeira abertura (primeira punção com agulha), a vacina deve ser utilizada imediatamente. Se o medicamento não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder 12 horas entre 2 °C e 8 °C, ou 6 horas à temperatura ambiente (temperatura máxima de 25 °C).

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).  
Não congelar.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

### Frasco para injetáveis multidose

#### *Frasco para injetáveis com 5 doses*

2,5 ml de dispersão num frasco para injetáveis (vidro do tipo I) com uma rolha (borracha de bromobutilo) e um selo de alumínio com tampa destacável de plástico azul.

Cada frasco para injetáveis contém 5 doses de 0,5 ml.

Apresentação: 2 frascos para injetáveis multidose ou 10 frascos para injetáveis multidose

#### *Frasco para injetáveis com 10 doses*

5 ml de dispersão num frasco para injetáveis (vidro do tipo I) com uma rolha (borracha de bromobutilo) e um selo de alumínio com tampa destacável de plástico azul.

Cada frasco para injetáveis contém 10 doses de 0,5 ml.

Apresentação: 2 frascos para injetáveis multidose ou 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 e administração

Esta vacina deve ser manuseada por um profissional de saúde utilizando técnicas assépticas, de modo a garantir a esterilidade de cada dose.

#### *Preparação para utilização*

- A vacina é fornecida pronta a utilizar.
- A vacina por abrir deve ser armazenada entre 2 °C e 8 °C e mantida dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.
- Imediatamente antes da utilização, retire o frasco para injetáveis da vacina da embalagem exterior no frigorífico.
- Registe a data e hora de eliminação no rótulo do frasco para injetáveis. Utilize no prazo de 12 horas após a primeira punção.

#### *Inspecione o frasco para injetáveis*

- Rode suavemente o frasco para injetáveis multidose antes e entre cada extração de dose. Não agite.

Cada frasco para injetáveis multidose contém uma dispersão incolor a ligeiramente amarelada, transparente a ligeiramente opalescente, sem partículas visíveis.

- Inspecione visualmente o conteúdo do frasco para injetáveis, para deteção de partículas visíveis e/ou descoloração antes da administração. Não administre a vacina se alguma destas situações se verificar.

#### *Administrar a vacina*

- Cada frasco para injetáveis contém uma quantidade adicional, para garantir que pode ser extraído um máximo de 5 doses (frasco para injetáveis de 2,5 ml) ou 10 doses (frasco para injetáveis de 5 ml) de 0,5 ml cada.
- Cada dose de 0,5 ml é extraída para uma agulha estéril e seringa estéril, para ser administrada por injeção intramuscular, preferencialmente no músculo deltoide na parte superior do braço.
  - Não misture a vacina na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.
  - Não junte o excesso de vacina proveniente de vários frascos para injetáveis.

#### *Conservação após a primeira punção com agulha*

- Conserve o frasco para injetáveis aberto entre 2 °C e 8 °C durante um máximo de 12 horas ou à temperatura ambiente (temperatura máxima de 25 °C) durante um máximo de 6 horas após a primeira punção, ver secção 6.3.

#### *Eliminar*

- Elimine esta vacina se não utilizada no prazo de 12 horas quando armazenada entre 2 °C e 8 °C ou no prazo de 6 horas quando armazenada à temperatura ambiente após a primeira punção do frasco para injetáveis, ver secção 6.3.

#### *Eliminação*

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

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novavax CZ a.s.  
Bohumil 138  
Jevany, 28163  
República Checa

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

EU/1/21/1618/001	10 frascos para injetáveis multidose (10 doses por frasco para injetáveis)
EU/1/21/1618/002	10 frascos para injetáveis multidose (5 doses por frasco para injetáveis)
EU/1/21/1618/003	2 frascos para injetáveis multidose (10 doses por frasco para injetáveis)
EU/1/21/1618/004	2 frascos para injetáveis multidose (5 doses por frasco para injetáveis)

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

Data da primeira autorização: 20 de dezembro de 2021

Data da última renovação: 03 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

Nuvaxovid XBB.1.5 dispersão injetável  
Vacina contra a COVID-19 (recombinante, adjuvada)

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Estes são frascos para injetáveis multidose que contêm 5 doses de 0,5 ml por frasco para injetáveis (ver secção 6.5).

Uma dose (0,5 ml) contém 5 microgramas de proteína *Spike* do SARS-CoV-2 (Ómicron XBB.1.5)\*, e é adjuvada com Matrix-M.

O adjuvante Matrix-M contém por dose de 0,5 ml: Fração-A (42,5 microgramas) e Fração-C (7,5 microgramas) de extrato de *Quillaja saponaria* Molina.

\*produzida por tecnologia de DNA recombinante em linhas celulares de insetos, derivada de células Sf9 de *Spodoptera frugiperda*, através da utilização do sistema de expressão em Baculovirus.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão injetável (injetável).

A dispersão é incolor a ligeiramente amarela, transparente a ligeiramente opalescente (pH 7,2)

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Nuvaxovid XBB.1.5 é indicada para imunização ativa, para prevenção da COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos.

A utilização desta vacina deve estar em conformidade com as recomendações oficiais.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

Nuvaxovid XBB.1.5 é administrada por via intramuscular como uma dose única (0,5 ml) em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos, independentemente do estado de vacinação anterior.

Para indivíduos previamente vacinados com uma vacina contra a COVID-19, Nuvaxovid XBB.1.5 deve ser administrada, pelo menos 3 meses após a dose mais recente de uma vacina contra a COVID-19.

*Indivíduos imunocomprometidos*

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

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Nuvaxovid XBB.1.5 em crianças com menos de 12 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### *População idosa*

Não é necessário ajuste posológico em indivíduos idosos com idade  $\geq 65$  anos.

#### Modo de administração

Nuvaxovid XBB.1.5 destina-se apenas a injeção intramuscular, preferencialmente no músculo deltoide da parte superior do braço.

Não injetar 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 a ter em conta antes da administração da vacina, ver secção 4.4.

Para instruções acerca do manuseamento e eliminação da vacina, ver 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 com Nuvaxovid. Tem de estar sempre prontamente disponível tratamento médico adequado e supervisão para o caso de ocorrência de uma reação anafilática após a administração da vacina.

Recomenda-se observação atenta durante, pelo menos, 15 minutos após a vacinação. Não deve ser administrada uma dose adicional da vacina a pessoas que tenham desenvolvido anafilaxia na sequência de uma dose anterior de Nuvaxovid.

##### *Miocardite e pericardite*

Existe um risco acrescido de miocardite e pericardite após a vacinação com Nuvaxovid. Estas doenças podem desenvolver-se apenas alguns dias após a vacinação e têm ocorrido sobretudo no prazo de 14 dias (ver secção 4.8).

Os dados disponíveis sugerem que o curso da miocardite e da pericardite após a vacinação não seja diferente do curso geral destas doenças.

Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de miocardite e pericardite.

Os vacinados (incluindo pais ou cuidadores) devem receber instruções no sentido de procurar assistência médica imediata caso desenvolvam sintomas indicativos de miocardite ou pericardite, tais como dor torácica (aguda e persistente), dispneia ou palpitações após a vacinação.

Os profissionais de saúde devem consultar as orientações e/ou especialistas para diagnosticar e tratar estas doenças.

#### Reações relacionadas com ansiedade

Reações relacionadas com ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas com stress, podem ocorrer em associação com a vacinação, como uma resposta psicogénica à agulha da injeção. É importante que sejam implementadas precauções para evitar lesões causadas por um desmaio.

#### Doença concomitante

A vacinação deve ser adiada em indivíduos com doença febril aguda grave ou infeção aguda. A presença de uma infeção ligeira e/ou de febre baixa não deve adiar a vacinação.

#### Trombocitopenia e coagulopatias

Tal como com outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos a receber terapêutica anticoagulante ou que tenham trombocitopenia ou qualquer coagulopatia (como hemofilia, por exemplo), dado poder ocorrer hemorragia ou formação de hematoma após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

#### Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina foram avaliadas num número limitado de indivíduos imunocomprometidos. A eficácia de Nuvaxovid XBB.1.5 pode ser menor em indivíduos imunossuprimidos.

#### Duração da proteção

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

#### Limitações da efetividade da vacina

É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos antes de decorridos 7 dias após a segunda dose. Como acontece com todas as vacinas, a vacinação com Nuvaxovid XBB.1.5 pode não proteger todos os recetores da vacina.

#### Excipientes

##### *Sódio*

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

##### *Potássio*

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

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A coadministração de Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan) com vacinas da gripe inativadas foi avaliada num número limitado de participantes num subestudo de um ensaio clínico exploratório, ver secção 4.8 e secção 5.1.

A resposta de anticorpos de ligação contra o SARS-CoV-2 foi inferior quando Nuvaxovid foi administrada concomitantemente com uma vacina da gripe inativada. Desconhece-se o significado clínico deste achado.

A administração concomitante de Nuvaxovid XBB.1.5 com outras vacinas não foi estudada.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Nuvaxovid em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal, ver secção 5.3.

A utilização de Nuvaxovid XBB.1.5 só deve ser considerada durante a gravidez quando os potenciais benefícios superarem eventuais riscos potenciais para a mãe e para o feto.

##### Amamentação

Desconhece-se se Nuvaxovid XBB.1.5 é excretada no leite humano.

Não são esperados quaisquer efeitos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados, porque a exposição sistémica da mulher a amamentar à Nuvaxovid XBB.1.5 é negligenciável.

##### Fertilidade

Os estudos em 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 e utilizar máquinas**

Os efeitos de Nuvaxovid 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**

*Nuvaxovid (Estirpe original de Wuhan)*

##### Resumo do perfil de segurança após esquema de vacinação primária

###### *Participantes com idade igual ou superior a 18 anos*

A segurança de Nuvaxovid foi avaliada a partir de uma análise interina de dados agrupados de 5 ensaios clínicos em curso na Austrália, África do Sul, Reino Unido, EUA e México. No momento da análise, um total de 49 950 participantes com idade igual ou superior a 18 anos tinha recebido, pelo menos, uma dose do esquema de vacinação primária de duas doses de Nuvaxovid (n=30 058) ou placebo (n=19 892). No momento da vacinação, a idade mediana era 48 anos (intervalo de 18 a 95 anos). A duração mediana do seguimento era 70 dias após a Dose 2, com 32 993 (66%) participantes a completarem mais de 2 meses de seguimento após a Dose 2.

Dos dados de reatogenicidade agrupados, que incluem participantes com idade igual ou superior a 18 anos inscritos nos dois estudos de fase 3 que receberam qualquer dose de Nuvaxovid (n=20 055) ou placebo (n=10 561), as reações adversas mais frequentes foram sensibilidade no local da injeção (75%), dor no local da injeção (62%), fadiga (53%), mialgia (51%), dor de cabeça (50%), mal-estar (41%), artralgia (24%) e náuseas ou vômitos (15%). As reações adversas foram, no geral, ligeiras a moderadas em termos de gravidade, com uma duração mediana inferior ou igual a 2 dias no caso de acontecimentos locais e inferior ou igual a 1 dia no caso de acontecimentos sistémicos após a vacinação.

No geral, verificou-se uma maior incidência de reações adversas em grupos etários mais jovens: a incidência de sensibilidade no local da injeção, dor no local da injeção, fadiga, mialgia, dores de cabeça, mal-estar, artralgia, e náuseas ou vômitos foi mais elevada em adultos com 18 a < 65 anos de idade do que em pessoas com idade igual ou superior a 65 anos.

As reações adversas locais e sistêmicas foram relatadas com maior frequência após a Dose 2 do que após a Dose 1.

Vacinas da gripe sazonal inativadas aprovadas foram coadministradas aos participantes no mesmo dia que a Dose 1 de Nuvaxovid (n=217) ou placebo (n=214), no músculo deltoide do braço oposto, em 431 participantes inscritos num subestudo exploratório de Fase 3 (2019nCoV-302). A frequência de reações adversas locais e sistêmicas na população do subestudo de gripe foi maior do que na população do estudo principal após a Dose 1, tanto em participantes que receberam Nuvaxovid como em participantes que receberam placebo.

#### *Adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos*

A segurança de Nuvaxovid nos adolescentes foi avaliada numa análise interina da porção em expansão pediátrica de um estudo continuado de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em ocultação para o observador, controlado por placebo (Estudo 2019nCoV-301). Foram recolhidos dados de segurança em 2 232 participantes com idades compreendidas entre os 12 e os 17anos, com e sem evidência de infeção anterior por SARS CoV-2, nos Estados Unidos, que tivessem recebido pelo menos uma dose de Nuvaxovid (n=1 487) ou placebo (n=745). As características demográficas eram semelhantes entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo.

As reações adversas mais frequentes foram sensibilidade no local da injeção (71%), dor no local da injeção (67%), dor de cabeça (63%), mialgia (57%), fadiga (54%), mal estar (43%), náuseas ou vômitos (23%), artralgia (19%) e pirexia (17%). Observou-se febre com mais frequência nos adolescentes, com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos, do que nos adultos, sendo a frequência muito comum após a segunda dose nos adolescentes. As reações adversas foram geralmente de severidade ligeira a moderada com uma duração média igual ou inferior a 2 dias para as reações locais e de 1 dia ou menos para as reações sistêmicas pós-vacinação.

#### Resumo do perfil de segurança após a dose de reforço

##### *Participantes com idade igual ou superior a 18 anos*

Num estudo independente (estudo CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) que avaliou a utilização de uma dose de reforço Nuvaxovid em indivíduos que tinham completado a vacinação primária com uma vacina mRNA autorizada contra a COVID-19 ou uma vacina de vector adenoviral contra a COVID-19, não foram identificadas novas preocupações de segurança.

A segurança e imunogenicidade de uma dose de reforço de Nuvaxovid foram avaliadas num estudo em curso de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em ocultação para o observador e controlado por placebo (Estudo 2019nCoV-301). No total, 12 777 participantes receberam uma dose de reforço da vacina pelo menos 6 meses após o esquema de vacinação primária com duas doses (mediana de 11 meses entre a conclusão do esquema primário e a dose de reforço). Dos 12 777 participantes que receberam uma dose de reforço, 39 participantes não receberam Nuvaxovid nas três doses. As análises de segurança incluíram a avaliação das reações adversas locais e sistêmicas solicitadas no prazo de 7 dias após uma dose de reforço para os participantes que preencheram o diário eletrónico (n=10 137).

As reações adversas solicitadas mais frequentes foram a sensibilidade no local da injeção (73%), dor no local da injeção (61%), fadiga (52%), dor muscular (51%), dor de cabeça (45%), mal-estar (40%) e dor articular (26%).

##### *Adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade*

A segurança de uma dose de reforço de Nuvaxovid foi avaliada numa análise interina de um estudo em curso de Fase 3 (Estudo 2019nCoV-301). Um total de 1 499 participantes receberam uma dose de reforço aproximadamente 9 meses após receberem a Dose 2 do esquema primário. Um subconjunto de 220 participantes que receberam a dose de reforço foram avaliados relativamente às reações adversas solicitadas no prazo de 7 dias após a dose de reforço (Conjunto de Análise de Segurança do Reforço *Ad Hoc*), dos quais 190 preencheram o diário eletrónico.

As reações adversas solicitadas ocorreram em frequências mais altas e com maior grau nos adolescentes do que nos adultos. As reações adversas solicitadas mais frequentes foram a sensibilidade no local da injeção (72%), dor de cabeça (68%), fadiga (66%), dor no local da injeção (64%), dor muscular (62%), mal-estar (47%) e náuseas/vômitos (26%), com uma duração mediana de 1 a 2 dias após a vacinação. Não se observaram, entre os participantes, novas preocupações de segurança desde a administração da dose de reforço e até 28 dias após a mesma.

#### *Nuvaxovid XBB.1.5 (Nuvaxovid adaptada à Ómicron)*

A segurança de Nuvaxovid XBB.1.5 é inferida dos dados de segurança da vacina Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan) e dos dados de segurança da vacina adaptada à Ómicron BA.5.

Uma dose de reforço da vacina Nuvaxovid monovalente contra a Ómicron BA.5 e da vacina Nuvaxovid bivalente contra a estirpe Original/Ómicron BA.5 foram avaliadas num estudo de Fase 3 em curso, em participantes com idade igual ou superior a 18 anos (2019nCoV-311 – Parte 2). Neste estudo, 251 participantes receberam uma dose de reforço de Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan), 254 receberam uma dose de reforço de Nuvaxovid monovalente contra a Ómicron BA.5 e 259 participantes receberam uma dose de reforço de Nuvaxovid bivalente contra a estirpe Original/Ómicron BA.5. O tempo de seguimento mediano desde a vacinação de reforço inicial foi de 48 dias até à data de corte dos dados de 31 de maio de 2023.

O perfil de segurança global das doses de reforço de Nuvaxovid monovalente contra a Ómicron BA.5 foi semelhante ao observado após a dose de reforço de Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan). As reações adversas mais frequentes foram sensibilidade no local da injeção (> 50%), dor no local da injeção (> 30%), fadiga (> 30%), cefaleia (> 20%), mialgia (> 20%) e mal-estar (> 10%). Não foram identificadas novas reações adversas para as doses de reforço de Nuvaxovid monovalente contra a Ómicron BA.5. No estudo 2019nCoV-311, Parte 2, a frequência dos acontecimentos de reatogenicidade locais e sistémicos foi superior nas mulheres do que nos homens, em todos os construtos de vacina testados.

#### Lista tabular das reações adversas

As reações adversas observadas durante estudos clínicos encontram-se listadas de acordo com as seguintes categorias de frequência:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ),

Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ),

Pouco frequentes ( $1/1000$ ,  $< 1/100$ ),

Raros ( $1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ),

Muito raros ( $< 1/10\ 000$ ),

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

Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 1: Reações adversas em ensaios clínicos de Nuvaxovid e experiência pós-autorização em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos**

Classes de sistemas de	Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )	Frequentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Pouco frequentes ( $1/1000$ a	Raros ( $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$ )	Desconhecido (não pode ser calculado a
------------------------	----------------------------------	--	-------------------------------	---	--

órgãos MedDRA			< 1/100)		partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia		
Doenças do sistema imunitário					Anafilaxia
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia				Parestesia Hipoestesia
Cardiopatias					Miocardite Pericardite
Doenças vasculares			Hipertensão <sup>d</sup>		
Doenças gastrointestinais	Náuseas ou vômitos <sup>a</sup>				
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea Eritema Prurido Urticária		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia <sup>a</sup> Artralgia <sup>a</sup>				
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sensibilidade e no local da injeção <sup>a</sup> Dor no local da injeção <sup>a</sup> Fadiga <sup>a</sup> Mal-estar <sup>a,b</sup>	Vermelhidão no local da injeção <sup>a,c</sup> Inchaço no local da injeção <sup>a</sup>  Pirexia <sup>c</sup>  Dores nas extremidades	Prurido no local da injeção Arrepios	Calor no local da injeção	

a Foram observadas maiores frequências destes acontecimentos, após a segunda dose.

b Este termo também inclui acontecimentos notificados como síndrome do tipo gripal

c Este termo inclui vermelhidão no local da injeção e eritema no local da injeção (frequentes).

d Não foi comunicada hipertensão em adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos no estudo clínico.

e Foi observada pirexia com mais frequência em adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e 17 anos, do que nos adultos, sendo a frequência muito comum após a segunda dose nos adolescentes.

#### Descrição de determinadas reações adversas

Durante os ensaios clínicos, foi observada uma maior incidência de hipertensão após a vacinação com Nuvaxovid (n=46, 1,0%) comparativamente ao placebo (n=22, 0,6%) em adultos mais velhos durante os 3 dias seguintes à vacinação.

#### 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 incluam o número de lote, se disponível.**

## 4.9 Sobredosagem

Não foi notificado nenhum caso de sobredosagem. Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização das funções vitais e o possível tratamento sintomático.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas, subunidade proteica, código ATC: J07BN04

#### Mecanismo de ação

Nuvaxovid XBB.1.5 é composta por nanopartículas de proteína *spike* (S) recombinante do SARS-CoV-2 Ómicron XBB.1.5 de cadeia completa purificada, estabilizadas na sua conformação de pré-fusão. A adição do adjuvante Matrix-M à base de saponina facilita a ativação das células do sistema imunitário inato, o que melhora a magnitude da resposta imunitária específica para a proteína S. Os dois componentes da vacina desencadeiam respostas imunitárias de células B e células T contra a proteína S, incluindo anticorpos neutralizantes, que podem contribuir para a proteção contra a COVID-19.

#### *Nuvaxovid XBB.1.5 (Nuvaxovid adaptada à Ómicron)*

A eficácia de Nuvaxovid XBB.1.5 é inferida dos dados de eficácia da vacina Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan) e dos dados de imunogenicidade da vacina adaptada à estirpe Ómicron BA.5.

No estudo 2019nCoV-311 – Parte 2, um total de 694 participantes com idade igual ou superior a 18 anos, que foram avaliados para imunogenicidade e tinham recebido anteriormente 3 ou mais doses da vacina Pfizer-BioNTech COVID-19 ou da vacina Moderna COVID-19, receberam 1 das seguintes vacinas como dose de reforço: Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan), vacina Nuvaxovid monovalente (Ómicron BA.5) ou vacina Nuvaxovid bivalente (estirpe original/Ómicron BA.5). As doses de reforço foram administradas uma mediana de 11 – 13 meses após a última vacinação, respetivamente. As RMG e as taxas de resposta serológica foram avaliadas 1 mês após a vacinação.

O objetivo primário do estudo foi demonstrar a superioridade relativamente ao nível do título de anticorpos neutralizadores de pseudovírus ( $ID_{50}$ ) e a não-inferioridade relativamente à taxa de resposta serológica da resposta imunitária anti-Ómicron BA.5 induzidas por uma dose da vacina Nuvaxovid bivalente (estirpe original/Ómicron BA.5), em comparação com a resposta desencadeada por uma dose de Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan), e avaliar a não-inferioridade da vacina Nuvaxovid bivalente (estirpe original/Ómicron BA.5) relativamente ao nível de  $ID_{50}$  para a estirpe de SARS-CoV-2 original em comparação com a Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan).

Foi demonstrada a superioridade da vacina Nuvaxovid bivalente (estirpe original/ Ómicron BA.5), relativamente à Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan), em termos de  $ID_{50}$  anti-Ómicron BA.5, uma vez que o limite inferior do intervalo de confiança (IC) de 95% bilateral para a RMG foi  $> 1$ . Foi demonstrada a não-inferioridade da vacina Nuvaxovid bivalente (estirpe original/Ómicron BA.5), relativamente à Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan), em termos de  $ID_{50}$  anti-Original, uma vez que o limite inferior do IC de 95% bilateral para a RMG foi  $> 0,67$ .

Foi demonstrada a não-inferioridade da vacina Nuvaxovid bivalente (estirpe original/Ómicron BA.5), relativamente à Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan), em termos de taxa de resposta serológica para a variante Ómicron BA.5, uma vez que o limite inferior do IC de 95% bilateral para a diferença em termos de percentagens de participantes com resposta serológica foi  $> -5\%$ . Para mais detalhes, ver Tabela 2.

As análises de imunogenicidade exploratórias incluíram uma avaliação do rácio de TMG de  $ID_{50}$  e da diferença em termos de taxas de resposta serológica da vacina Nuvaxovid monovalente contra a Ómicron BA.5 comparativamente com a vacina Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan). A razão de

TMG após a dose de reforço com a vacina Nuvaxovid monovalente contra a Ómicron BA.5 comparativamente com a dose de reforço da vacina Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan) foi de 2,5 (IC de 95% bilaterais: 2,10, 2,94). A diferença, em termos de taxas de resposta serológica, entre a dose de reforço com a vacina Nuvaxovid monovalente contra a Ómicron BA.5 e a dose de reforço com a vacina Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan) foi de 33,2% (IC de 95% bilaterais: 25,4%, 40,7%). Embora não tenham sido formalmente avaliadas, estas respostas teriam cumprido os três critérios de sucesso para o estudo.

**Tabela 2: Títulos de anticorpos neutralizadores de pseudovírus Ómicron BA.5 e de Wuhan (ID<sub>50</sub>) e taxas de resposta serológica após vacinação de reforço com a vacina Nuvaxovid monovalente BA.5, a vacina Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan) e a vacina Nuvaxovid bivalente contra a estirpe original/Ómicron BA.5 – subconjunto de ensaio de neutralização de pseudovírus PP; estudo 2019nCoV-311 – Parte 2**

Parâmetros	Participantes com idade ≥ 18 anos					
	Nuvaxovid monovalente contra Ómicron BA.5	Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan)	Nuvaxovid bivalente contra estirpe original/Ómicron BA.5	Bivalente vs. estirpe original Cumprimento do teste de hipóteses	Monovalente Ómicron BA.5 vs. estirpe original	Monovalente Ómicron BA.5 vs. bivalente
<b>Neutralização de pseudovírus Ómicron BA.5</b>						
<b>Situação basal<sup>1</sup></b>						
n1	236	227	231			
TMG (ID <sub>50</sub> )	<b>348,4</b>	<b>326,6</b>	<b>293,3</b>			
IC de 95% <sup>2</sup>	283,9, 427,6	260,0, 410,4	237,3, 362,6			
<b>Dia 28</b>						
n1	235	227	231	RTMG, critério de superioridade de LI do IC de 95% > 1,0		
TMG ajustado <sup>3</sup>	<b>1279,1</b>	<b>515,1</b>	<b>1017,8</b>	2,0 <b>SIM</b>	2,5 NT	1,3 NT
IC de 95% <sup>2</sup>	1119,7, 1461,1	450,4, 589,0	891,0, 1162,6	1,69, 2,33	2,10, 2,94	1,06, 1,50
AMG relativamente ao Dia 0	<b>4,4</b>	<b>1,8</b>	<b>3,6</b>			
IC de 95% <sup>2</sup>	3,8, 5,1	1,6, 2,0	3,2, 4,2	Diferença em TRS <sup>6</sup> Critério de não-inferioridade de LI do IC de 95% > -5%		
Aumento da TRS ≥ 4 vezes, <sup>4</sup> n3/n2 (%)	107/235 ( <b>45,5</b> )	28/227 ( <b>12,3</b> )	92/231 ( <b>39,8</b> )	27,5 <b>SIM</b>	33,2 NT	5,7 NT
IC de 95% <sup>5</sup>	39,0, 52,1	8,4, 17,3	33,5, 46,5	19,8, 35,0	25,4, 40,7	-3,3, 14,6
<b>Neutralização de pseudovírus ancestral (Wuhan)</b>						
<b>Situação basal<sup>1</sup></b>						
n1	236	227	230			
TMG (ID <sub>50</sub> )	1355,4	1259,7	1222,1			
IC de 95% <sup>2</sup>	1141,7, 1609,2	1044,1, 1519,8	1024,5, 1457,9			
<b>Dia 28</b>						
n1	236	227	231	RTMG, critério de não-inferioridade de LI do IC de 95% > 0,67		
TMG ajustado <sup>3</sup>	2010,2	2205,6	2211,1	1,0 <b>SIM</b>	0,9	0,9
IC de 95% <sup>2</sup>	1766,6, 2310,1	1926,4, 2525,1	1932,9, 2529,3	0,84, 1,20	0,78, 1,08	0,77, 1,09
AMG relativamente ao Dia 0	1,6	1,9	1,9			
IC de 95% <sup>2</sup>	1,4, 1,9	1,6, 2,1	1,6, 2,2	Diferença em TRS <sup>6</sup>		

Aumento da TRS $\geq 4$ vezes, <sup>4</sup> n3/n2 (%)	53/236 (22,5)	52/227 (22,9)	54/230 (23,5)	0,6	-0,4	-1,0
IC de 95% <sup>5</sup>	17,3, 28,3	17,6, 28,9	18,2, 29,5	-7,2, 8,3	-8,1, 7,2	-8,7, 6,6

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; AMG = aumento da média geométrica; TMG = título médio geométrico; RTMG = razão de títulos médios geométricos; ID<sub>50</sub> = 50% da diluição inibitória; LI = limite inferior; LIQ = limite inferior de quantificação; n1 = número de participantes no conjunto de análise PP-IMM específico do ensaio em cada consulta sem dados em falta; n2 = número de participantes no conjunto de análise PP-IMM específico do ensaio sem dados em falta no Dia 0 e no Dia 28; n3 = número de participantes que revelaram um aumento  $\geq 4$  vezes, com percentagens calculadas com base em n2 como denominador; NT = não testado; PP-IMM = imunogenicidade de acordo com o protocolo; TRS = taxa de resposta serológica.

<sup>1</sup> A situação basal foi definida como a última avaliação não em falta antes da vacinação de reforço.

<sup>2</sup> Os IC de 95% para TMG e AMG foram calculados com base na distribuição t dos valores obtidos por transformação logarítmica e, depois, novamente transformados na escala original para apresentação.

<sup>3</sup> Foi realizada uma ANCOVA com grupo de vacina e grupo etário (18 - 54,  $\geq 55$  anos) como efeitos fixos e valor na situação basal (Dia 0) como covariável, que incluiu todos os grupos de vacinas, para estimar o TMG ajustado para todos os grupos de vacinas. Cada comparação emparelhada incluiu os dados de apenas dois grupos, para estimar a RTMG ajustada entre os dois grupos de vacinas. A diferença média entre grupos de vacinas e os limites do IC correspondente foram depois exponenciados para obter a razão de TMG ID<sub>50</sub> e os IC de 95% correspondentes.

<sup>4</sup> A TRS foi definida como a percentagem de participantes em cada consulta pós-vacinação com um aumento do título  $\geq 4$  vezes no nível de ID<sub>50</sub> desde a situação basal, se o valor da situação basal fosse igual ou superior ao LIQ, ou  $\geq 4$  vezes superior ao LIQ se o valor na situação basal fosse inferior ao LIQ, e calculado com base em n2 como denominador.

<sup>5</sup> O IC de 95% para a TRS foi calculado utilizando o método de Clopper-Pearson.

<sup>6</sup> O IC de 95% para a diferença em termos de TRS foi calculado com base no método de Miettinen e Nurminen.

## *Nuvaxovid (Estirpe original de Wuhan)*

### Eficácia clínica

#### Esquema de vacinação primária

A eficácia clínica, segurança e imunogenicidade de Nuvaxovid estão a ser avaliadas em dois estudos principais de Fase 3 controlados por placebo: Estudo 1 (2019nCoV-301), realizado na América do Norte, e Estudo 2 (2019nCoV-302), realizado no Reino Unido, e um estudo de Fase 2a/b, Estudo 3, realizado na África do Sul.

#### *Estudo 1 (2019nCoV-301)*

O Estudo 1 é um estudo de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em ocultação para o observador, controlado por placebo, com um estudo principal em adultos conduzido em participantes com idade igual ou superior a 18 anos, a decorrer nos EUA e no México, e uma expansão pediátrica que ocorre em participantes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos nos Estados Unidos.

#### *Participantes com idade igual ou superior a 18 anos*

No momento da inclusão no estudo principal em adultos, os participantes foram estratificados por idade (18 a 64 anos e idade  $\geq 65$  anos) e atribuídos, segundo um rácio de 2:1, para receberem Nuvaxovid ou placebo. Foram excluídos do estudo participantes que estavam significativamente imunocomprometidos devido a doença de imunodeficiência, participantes com cancro ativo a fazer quimioterapia, participantes que tinham recebido terapêutica imunossupressora crónica ou imunoglobulina ou produtos derivados do sangue nos 90 dias anteriores, participantes grávidas ou a amamentar e participantes que tinham um historial de COVID-19 diagnosticada confirmada laboratorialmente. Foram incluídos no estudo participantes com comorbilidade subjacente clinicamente estável, bem como participantes com infeção pelo VIH bem controlada.

A inclusão de adultos foi concluída em fevereiro de 2021. Os participantes serão seguidos por um período máximo de 24 meses após a segunda dose, para avaliações de segurança e da eficácia contra a COVID-19. Após a recolha de dados de segurança suficientes para apoiar o pedido de autorização para utilização de emergência, os participantes que receberam inicialmente placebo foram convidados a receber duas injeções de Nuvaxovid com um intervalo de 21 dias, e os participantes que receberam

inicialmente Nuvaxovid foram convidados a receber duas injeções de placebo com 21 dias de intervalo (“cruzamento em ocultação”). Foi oferecida a todos os participantes a oportunidade de continuarem a ser seguidos no estudo.

A população de análise primária de eficácia (designada por “Conjunto de análise de eficácia de acordo com o protocolo” [*Per-Protocol Efficacy*, PP-EFF]) incluiu 25 452 participantes que receberam Nuvaxovid (n=17 312) ou placebo (n=8 140), receberam duas doses (Dose 1 no Dia 0; Dose 2 no Dia 21, mediana de 21 dias [IQR de 21-23], intervalo de 14-60), não revelaram desvios ao protocolo excludentes, e não apresentaram evidência de infecção pelo SARS-CoV-2 ao longo dos 7 dias seguintes à segunda dose.

As características demográficas e de linha basal eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise PP-EFF de participantes que receberam Nuvaxovid, a idade mediana era 47 anos (intervalo: 18 a 95 anos); 88% (n=15 264) tinham 18 a 64 anos de idade e 12% (n=2 048) tinham idade igual ou superior a 65 anos; 48% eram do sexo feminino; 94% eram dos EUA e 6% eram do México; 76% eram caucasianos, 11% eram negros ou afro-americanos, 6% eram índios americanos (incluindo nativos americanos) ou nativos do Alasca, e 4% eram asiáticos; 22% eram hispânicos ou latinos. Pelo menos uma comorbidade preexistente ou característica de estilo de vida associada a um risco aumentado de COVID-19 grave, estava presente em 16 493 (95%) dos participantes. As comorbidades incluíam: obesidade (índice de massa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>); doença pulmonar crônica; diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovascular; doença renal crônica; ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Outras características de alto risco incluíam idade  $\geq 65$  anos (com ou sem comorbidades) ou idade  $< 65$  anos com comorbidades e/ou vivência ou condições de trabalho envolvendo conhecida exposição frequente ao SARS-CoV-2 ou a locais densamente povoados.

Os casos de COVID-19 foram confirmados através de reação em cadeia da polimerase (PCR) por um laboratório central. A eficácia da vacina é apresentada na Tabela 3.

**Tabela 3: Eficácia da vacina contra COVID-19 confirmada por PCR, com início a partir de 7 dias após a segunda vacinação<sup>1</sup> - conjunto de análise PP-EFF; Estudo 2019nCoV-301**

Subgrupo	Nuvaxovid			Placebo			% de eficácia da vacina (IC de 95%)
	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%) <sup>2</sup>	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas <sup>2</sup>	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%) <sup>3</sup>	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas <sup>2</sup>	
<b>Parâmetro de avaliação de eficácia primário</b>							
Todos os participantes	17 312	14 (0,1)	3,26	8140	63 (0,8)	34,01	90,4% (82,9, 94,6) <sup>3, 4</sup>

<sup>1</sup> Eficácia da vacina (EV) avaliada em participantes sem desvios ao protocolo importantes, que eram seronegativos (para o SARS-CoV-2) na situação basal e não tinham à data infecção por SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente, com início dos sintomas até 6 dias após a segunda dose, e que tenham recebido o regime prescrito da vacina do ensaio.

<sup>2</sup> Taxa média de incidência de doença por ano em 1000 pessoas.

<sup>3</sup> Com base no modelo log-linear de taxa de incidência de infecção COVID-19 confirmada por PCR, utilizando regressão de Poisson com grupo de tratamento e estratos de idade como efeitos fixos e variação de erro robusta, onde  $EV = 100 \times (1 - \text{risco relativo})$  (Zou, 2004).

<sup>4</sup> Cumpriu o critério do parâmetro de avaliação de eficácia primário para sucesso, com um limite inferior do intervalo de confiança (LBCI)  $> 30\%$  na análise confirmatória primária planejada.

A eficácia da vacina Nuvaxovid na prevenção do surgimento de COVID-19 a partir de sete dias após a Dose 2 foi de 90,4% (IC de 95%, 82,9, 94,6). Não foram notificados casos graves de COVID-19 nos 17 312 participantes que receberam Nuvaxovid, comparativamente com 4 casos de COVID-19 grave notificados nos 8 140 participantes que receberam placebo no conjunto de análise PP-EFF.

As análises de subgrupos do parâmetro de avaliação de eficácia primário demonstraram estimativas pontuais de eficácia semelhantes para participantes do sexo masculino e feminino e grupos raciais, e entre os participantes com comorbilidades clínicas associadas a risco elevado de COVID-19 grave. Não se verificaram diferenças significativas em termos de eficácia geral da vacina em participantes que tinham risco acrescido de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbilidades que aumentam o risco de COVID-19 grave (p. ex., IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, doença pulmonar crónica, diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovascular e doença renal crónica).

Os resultados de eficácia refletem a inclusão ocorrida durante o período de tempo no qual estirpes classificadas como

Variantes de Preocupação ou Variantes de Interesse estavam predominantemente em circulação nos dois países (EUA e México) onde o estudo foi realizado. Estavam disponíveis dados de sequenciação para 61 dos 77 casos do parâmetro de avaliação (79%). Destes, 48 em 61 (79%) foram identificados como sendo causados por Variantes de Preocupação ou Variantes de Interesses. As Variantes de Preocupação mais frequentemente identificadas foram Alfa, com 31/61 casos (51%), Beta (2/61, 4%) e Gama (2/61, 4%), enquanto as Variantes de Interesse mais frequentes foram a Iota, com 8/61 casos (13%), e a Épsilon (3/61, 5%).

#### *Eficácia em adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos*

A avaliação da eficácia e da imunogenicidade do Nuvaxovid em participantes adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos ocorreu nos Estados Unidos, na porção pediátrica em expansão contínua, do estudo 2019nCoV-301 de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em ocultação para o observador, controlado por placebo. Um total de 1 799 participantes, distribuídos num rácio de 2:1 para receber duas doses de Nuvaxovid (n=1 205) ou de placebo (n=594) por via de injeção intramuscular, com 21 dias de intervalo entre as duas, representavam a população da eficácia por protocolo. Os participantes com infeção confirmada ou infetados anteriormente por SARSCoV-2 na altura da aleatorização não foram incluídos na análise de eficácia primária.

A inclusão de adolescentes terminou em junho de 2021. Os participantes foram seguidos durante um período máximo de 24 meses após a segunda dose para avaliação da segurança, eficácia e imunogenicidade contra a COVID-19. Após um período de seguimento de segurança de 60 dias, os recipientes adolescentes iniciais de placebo foram convidados a receber duas injeções de Nuvaxovid com 21 dias de intervalo e os recipientes iniciais de Nuvaxovid foram convidados a receber duas injeções de placebo com 21 dias de intervalo (“blinded crossover”). A todos os participantes foi dada a oportunidade de continuarem a ser seguidos no estudo.

A COVID-19 foi definida como sendo o primeiro episódio de COVID-19 ligeiro, moderado ou grave confirmado por PCR com, pelo menos, um ou mais sintomas pré-definidos dentro de cada categoria de gravidade. A COVID-19 ligeira foi definida como febre, novo início de tosse ou, pelo menos, 2 ou mais sintomas adicionais de COVID-19.

Registaram-se 20 casos de COVID-19 ligeira sintomática confirmados por PCR (Nuvaxovid, n=6 [0,5%]; placebo, n=14 [2,4%]) resultando numa estimativa de pontos de eficácia de 79,5% (IC 95%: 46,8%, 92,1%).

Na altura em que foi feita esta análise, a variante de preocupação (VOC) Delta (linhagens B.1.617.2 e AY) era a variante predominante em circulação nos EUA, responsável por todos os casos a partir dos quais os dados sequenciais se encontram disponíveis (11/20, 55%).

#### *Imunogenicidade em adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos*

Uma análise da resposta de anticorpos neutralizadores do SARS-CoV-2, 14 dias após a Dose 2 (Dia 35), foi conduzida em participantes adolescentes seronegativos à nucleoproteína (NP) anti-SARS-CoV-2 e PCR-negativo na linha basal. As respostas de anticorpos neutralizadores foram comparadas com aquelas observadas em participantes adultos seronegativos/PCR-negativos com idades compreendidas entre os 18 e os 25 anos, que faziam parte do estudo principal em adultos (Conjunto de análises de imunogenicidade segundo o protocolo (PP-IMM)) tal como apresentado na Tabela 4. A não-inferioridade obrigava a que os 3 critérios que se seguem fossem cumpridos: o limite inferior do

IC de 95% para os títulos das razões médias geométricas (RMG) (RMG 12 aos 17 anos/RMG 18 aos 25 anos) > 0,67; estimativa de pontos da razão de RMG  $\geq$  0,82; e o limite inferior do IC de 95% de dois lados para a diferença das taxas de seroconversão (SCR) (SCR 12 aos 17 anos menos SCR 18 aos 25 anos) > -10%. Estes critérios de não-inferioridade foram cumpridos.

**Tabela 4: razão ajustada da média geométrica dos títulos de anticorpos neutralizadores do Ensaio de microneutralização para o vírus do tipo selvagem SARS-CoV-2 S, no Dia 35, global e apresentada por grupo etário (Conjunto de análises PP-IMM)<sup>1</sup>**

Ensaio	Ponto temporal	Expansão pediátrica (12 aos 17 anos) N=390	Estudo principal adultos (18 aos 25 anos) N=416	12 aos 17 anos versus 18 aos 25 anos
		TMG CI 95% <sup>2</sup>	TMG CI 95% <sup>2</sup>	RMG CI 95% <sup>2</sup>
<b>Microneutralização (1/diluição)</b>	Dia 35 (14 dias após a Dose 2)	3859,6 (3422,8, 4352,1)	2633,6 (2388,6, 2903,6)	1,46 (1,25, 1,71) <sup>3</sup>

Abreviaturas: ANCOVA = Análise de covariância; IC = Intervalo de confiança; RMG = Razão de TMG, definida como a razão de 2 TMG para comparação de 2 coortes de idades; TMG = Título médio geométrico; LIDQ = Limite inferior de quantização; MN = Microneutralização; N = Número de participantes no conjunto de análises de imunogenicidade segundo o protocolo (IMM-PP) específicas do ensaio em cada parte do estudo com resposta não falível em cada consulta; IMM-PP = Imunogenicidade segundo o protocolo; SARS-CoV-2 = Síndrome respiratório agudo grave do coronavírus 2.

<sup>1</sup> A Tabela inclui os participantes que fazem parte apenas do grupo de vacinas ativo.

<sup>2</sup> Uma ANCOVA com coorte de idades como efeito principal e anticorpos neutralizadores do ensaio de MN de linha basal como covariável foi efetuada de modo a calcular a RMG. Os valores de resposta individuais abaixo do LIDQ foram definidos para metade do LIDQ.

<sup>3</sup> Representa populações (n1, n2) definidas como:

n1 = número de participantes no estudo principal em adultos (18 a 25 anos de idade) com resultado de anticorpos neutralizadores não falível

n2 = número de participantes na expansão pediátrica (12 a 17 anos de idade) com resultado de anticorpos neutralizadores não falível

### *Estudo 2 (2019nCoV-302)*

O Estudo 2 foi um estudo de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em ocultação para o observador, controlado por placebo, em participantes dos 18 aos 84 anos de idade, que decorreu no Reino Unido. No momento da inclusão, os participantes foram estratificados por idade (18 a 64 anos; 65 a 84 anos) para receberem Nuvaxovid ou placebo. Foram excluídos do estudo participantes que estavam significativamente imunocomprometidos devido a doença de imunodeficiência, participantes com diagnóstico de cancro ou submetidos a tratamento oncológico à data, participantes com doença/condição autoimune, participantes que tinham recebido terapêutica imunossupressora crónica ou imunoglobulina ou produtos derivados do sangue nos 90 dias anteriores, participantes com doença hemorrágica ou submetidos a utilização contínua de anticoagulantes, participantes com historial de reações alérgicas e/ou anafilaxia, participantes grávidas e participantes que tinham um historial de COVID-19 diagnosticada confirmada laboratorialmente. Foram incluídos no estudo os participantes com doença clinicamente estável, definida como doença que não exigira alteração significativa da terapêutica ou hospitalização devido a agravamento da doença nas 4 semanas anteriores à inclusão. Não foram excluídos da inclusão participantes com infeção conhecida e estável pelo VIH, vírus da Hepatite C (VHC) ou vírus da Hepatite B (VHB).

A inclusão foi concluída em novembro de 2020. Os participantes foram seguidos por um período máximo de 12 meses após a última vacinação, para avaliações de segurança e eficácia contra a COVID-19.

O conjunto de análise de eficácia primária (PP-EFF) incluiu 14 039 participantes que receberam Nuvaxovid (n=7020) ou placebo (n=7019), receberam duas doses (Dose 1 no Dia 0; Dose 2 no Dia 21, mediana de 21 dias (IIQ de 21-23), intervalo de 16-45, não revelaram desvios ao protocolo

excluídos, e não apresentaram evidência de infecção pelo SARS-CoV-2 ao longo dos 7 dias seguintes à segunda dose (Tabela 5).

As características demográficas e ao início do estudo eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise PP-EFF para os participantes que receberam Nuvaxovid, a idade mediana era de 56,0 anos (intervalo: 18 a 84 anos); 72% (n=5067) tinham 18 a 64 anos de idade e 28% (n=1953) tinham 65 a 84 anos de idade; 49% eram do sexo feminino; 94% eram caucasianos; 3% eram asiáticos; 1% eram de várias raças, <1% eram negros ou afroamericanos; e <1% eram hispânicos ou latinos; e 45% tinham, pelo menos, uma condição comórbida.

**Tabela 5: Análise da eficácia da vacina contra COVID-19 confirmada por PCR, com início a partir de 7 dias após a segunda vacinação - (população PP-EFF: Estudo 2 (2019nCoV-302))**

Subgrupo	Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan)			Placebo			% de eficácia da vacina (IC de 95%)
	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%)	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas <sup>1</sup>	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%)	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas <sup>1</sup>	
<b>Parâmetro de avaliação de eficácia primário</b>							
Todos os participantes	7020	10 (0,1)	6,53	7019	96 (1,4)	63,43	89,7 (80,2, 94,6) <sup>2,3</sup>
<b>Análises de subgrupos do parâmetro de avaliação de eficácia primário</b>							
18 a 64 anos de idade	5067	9 (0,2)	12,30	5 062	87 (1,7)	120,22	89,8 <sup>2</sup> (79,7, 94,9)
65 a 84 anos de idade	1953	1 (0,10) <sup>2</sup>	---	1 957	9 (0,9) <sup>2</sup>	---	88,9% (20,2, 99,7)

<sup>1</sup> Taxa média de incidência de doença por ano em 1000 pessoas.

<sup>2</sup> Com base no modelo log-linear de ocorrência, utilizando regressão de Poisson modificada com função de ligação logarítmica, grupo de tratamento e estratos de grupo etário e regiões agrupadas como efeitos fixos e variação de erro robusta [Zou, 2004].

<sup>3</sup> Cumpriu o critério do parâmetro de avaliação de eficácia primário para sucesso, com um limite inferior do intervalo de confiança (LBCI) >30%, a eficácia foi confirmada na análise interina.

<sup>4</sup> Com base no modelo de Clopper-Pearson (devido a alguns acontecimentos), IC de 95% calculados utilizando o método binomial exato de Clopper-Pearson, ajustado para o total do tempo de vigilância.

Estes resultados refletem a inclusão ocorrida durante o período de tempo no qual a variante B.1.1.7 (Alfa) esteve em circulação no Reino Unido. A identificação da variante Alfa baseou-se na falha do gene-alvo S em PCR. Estavam disponíveis dados relativos a 95 dos 106 casos do parâmetro de avaliação (90%). Destes, 66 em 95 (69%) foram identificados como a variante Alfa, sendo os outros casos classificados como não Alfa.

Não foram notificados casos graves de COVID-19 nos 7020 participantes que receberam Nuvaxovid, comparativamente com 4 casos de COVID-19 grave notificados nos 7019 participantes que receberam placebo no conjunto de análise PP-EFF.

#### *Subestudo de coadministração de vacina da gripe sazonal aprovada*

No geral, 431 participantes foram covacinados com vacinas da gripe sazonal inativadas; 217 participantes no subestudo receberam Nuvaxovid e 214 receberam placebo. As características demográficas e ao início do estudo eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise de imunogenicidade de acordo com o protocolo

(PP-IMM) para os participantes que receberam Nuvaxovid (n=191), a idade mediana era de 40 anos (intervalo: 22 a 70 anos); 93% (n=178) tinham 18 a 64 anos de idade e 7% (n=13) tinham 65 a 84 anos; 43% eram do sexo feminino; 75% eram caucasianos; 23% eram multirraciais ou de minorias étnicas; e 27% tinham, pelo menos, uma condição comórbida. A coadministração não resultou em nenhuma alteração nas respostas imunitárias à vacina da gripe, conforme medido por ensaio de inibição de hemaglutinação (HAI). Foi observada uma redução de 30% nas respostas de anticorpos a Nuvaxovid, conforme avaliado por um ensaio de IgG anti-*spike*, com taxas de seroconversão semelhantes às observadas em participantes não vacinados (ver secção 4.5 e secção 4.8).

### *Estudo 3 (2019nCoV-501)*

O Estudo 3 foi um estudo de Fase 2a/b, multicêntrico, aleatorizado, em ocultação para o observador, controlado por placebo, que decorreu na África do Sul em participantes seronegativos para VIH dos 18 aos 84 anos de idade e pessoas portadoras do VIH (PLWH) dos 18 aos 64 anos de idade. As PLWH estavam clinicamente estáveis (livres de infeções oportunistas), recebiam terapêutica antirretroviral altamente ativa e estável e tinham uma carga viral do VIH-1 < 1000 cópias/ml.

A inclusão foi concluída em novembro de 2020.

O conjunto de análise de eficácia primária (PP-EFF) incluiu 2 770 participantes que receberam Nuvaxovid (n=1 408) ou placebo (n=1 362), receberam duas doses (Dose 1 no Dia 0; Dose 2 no Dia 21), não revelaram desvios ao protocolo excludentes, e não apresentaram evidência de infeção pelo SARS-CoV-2 ao longo dos 7 dias seguintes à segunda dose.

As características demográficas e ao início do estudo eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise PP-EFF de participantes que receberam Nuvaxovid, a idade mediana era 28 anos (intervalo: 18 a 84 anos); 40% eram do sexo feminino; 91% eram negros/afroamericanos; 2% eram caucasianos, 3% eram de várias raças; 1% eram asiáticos; e 2% eram hispânicos ou latinos; e 5,5% eram HIV positivos.

Foi acumulado um total de 147 casos de COVID-19 sintomáticos leves, moderados ou graves entre todos os participantes adultos, seronegativos (para SARS-CoV-2) na situação basal, para a análise completa (Conjunto de Análise PP-EFF) do parâmetro de avaliação primário de eficácia, com 51 (3,62%) casos para Nuvaxovid versus 96 (7,05%) casos para placebo. A eficácia vacinal resultante de Nuvaxovid foi de 48,6% (IC de 95%: 28,4, 63,1).

Estes resultados refletem a inclusão ocorrida durante o período de tempo no qual a variante B.1.351 (Beta) esteve em circulação na África do Sul.

### Dose de reforço

#### *Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 18 anos - após dose de reforço Estudo 2019nCoV-101, Parte 2*

A segurança e imunogenicidade de uma dose de reforço de Nuvaxovid foi avaliada num estudo clínico aleatório em curso de Fase 2, em ocultação para os observadores e controlado por placebo, administrado como dose única de reforço (Estudo 2019nCoV-101, Parte 2) em participantes adultos saudáveis com idades entre os 18 e os 84 anos, seronegativos para SARS-CoV-2 na situação basal. Um total de 254 participantes (Conjunto de Análises Completo) recebeu duas doses de Nuvaxovid (0,5 ml, 5 microgramas com 3 semanas de intervalo) como esquema de vacinação primária. Um subconjunto de 104 participantes recebeu uma dose de reforço de Nuvaxovid aproximadamente 6 meses após ter recebido a Dose 2 do esquema de vacinação primária. Uma única dose de reforço de Nuvaxovid induziu um aumento aproximado de 96 vezes nos anticorpos neutralizadores, de um RMG de 63 pré-reforço (Dia 189) para um RMG de 6023 pós-reforço (Dia 217) e um aumento aproximado de 4,1 vezes de um RMG de pico (14 dias pós-Dose 2) de 1470.

## *Estudo 2019nCoV-501*

No Estudo 3, um estudo de Fase 2a/b, aleatorizado, em ocultação para o observador, controlado por placebo, a segurança e imunogenicidade da dose de reforço foi avaliada em participantes seronegativos para VIH dos 18 aos 84 anos de idade e pessoas portadoras do VIH clinicamente estáveis dos 18 aos 64 anos de idade seronegativos para SARS-CoV-2 na situação basal. Um total de 1173 participantes (Conjunto de Análise PP-IMM) recebeu uma dose de reforço de Nuvaxovid aproximadamente 6 meses após a conclusão do esquema primário de Nuvaxovid (Dia 201). Um aumento aproximado de 52 vezes nos anticorpos neutralizadores foi mostrado de um RMG de 69 pré-reforço (Dia 201) para um RMG de 3600 pós-reforço (Dia 236) e um aumento aproximado de 5,2 vezes de um RMG de pico (14 dias pós-Dose 2) de 694.

A segurança e imunogenicidade das vacinas contra a COVID-19 administradas como reforço após a conclusão de um esquema de vacinação primária com outra vacina autorizada contra a COVID-19 foi avaliada num estudo independente no Reino Unido.

O ensaio independente, multicêntrico, aleatorizado, controlado e iniciado por um investigador de Fase 2 (CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) investigou a imunogenicidade de um reforço em adultos com 30 anos ou mais, sem historial de infeção por SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente. A Nuvaxovid foi administrada pelo menos 70 dias após a conclusão de um esquema de vacinação primária ChAdOx1 nCov-19 (Oxford–AstraZeneca) ou pelo menos 84 dias após a conclusão de um esquema de vacinação primária BNT162b2 (Pfizer–BioNTech). Os títulos de anticorpos neutralizadores medidos por um ensaio do tipo selvagem foram avaliados 28 dias após a dose de reforço. No grupo designado para receber Nuvaxovid, 115 participantes receberam um esquema de vacinação primária de duas doses de ChAdOx1 nCov-19 e 114 participantes receberam um esquema de vacinação primária de duas doses de BNT162b2, antes de receberem uma dose única de reforço (0,5 ml) de Nuvaxovid. A Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan) demonstrou uma resposta de reforço, independentemente da vacina utilizada no esquema de vacinação primária.

### *Dose de reforço em adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade*

A eficácia das doses de reforço de Nuvaxovid em adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade é inferida dos dados recolhidos relativos às doses de reforço da vacina em adultos nos estudos 2019nCoV-101 e 2019nCoV-501, uma vez que a Nuvaxovid demonstrou induzir uma resposta imune e uma eficácia comparáveis após o esquema primário em adolescentes e adultos, tendo a sua capacidade para reforçar a resposta imune induzida pela vacina sido demonstrada em adultos.

### População idosa

Nuvaxovid foi avaliada em indivíduos de idade igual ou superior a 18 anos. A eficácia de Nuvaxovid foi consistente entre idosos ( $\geq 65$  anos) e indivíduos mais jovens (18 a 64 anos) para o esquema primário.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Nuvaxovid em um ou mais subgrupos da população pediátrica na 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, tolerância local e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento.

## Genotoxicidade e carcinogenicidade

Foram realizados estudos in vitro de genotoxicidade com o adjuvante Matrix-M . O adjuvante revelou ser não mutagénico. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade.

## Toxicidade reprodutiva

Foi realizado um estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em ratas fêmeas, às quais foram administradas quatro doses intramusculares (duas antes do acasalamento; duas durante a gestação) de 5 microgramas de proteína rS do SARS-CoV-2 (aproximadamente 200 vezes mais do que a dose humana de 5 microgramas, ajustada em função do peso), com 10 microgramas de adjuvante Matrix-M (aproximadamente 40 vezes mais do que a dose humana de 50 microgramas, ajustada em função do peso). Não se observaram quaisquer efeitos adversos da vacina sobre a fertilidade, a gravidez/lactação ou o desenvolvimento do embrião/feto e das crias até ao Dia 21 pós-natal.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Hidrogenofosfato dissódico heptahidratado  
Dihidrogenofosfato de sódio monohidratado  
Cloreto de sódio  
Polissorbato 80  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)  
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)  
Água para preparações injetáveis

#### Adjuvante (Matrix-M)

Colesterol  
Fosfatidilcolina (incluindo all-rac- $\alpha$ -Tocoferol)  
Dihidrogenofosfato de potássio  
Cloreto de potássio  
Hidrogenofosfato dissódico dihidratado  
Cloreto de sódio  
Água para preparações injetáveis

Para o adjuvante: ver também secção 2.

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos nem diluído.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Frasco para injetáveis por abrir

12 meses entre 2 °C e 8 °C, protegido da luz.

A vacina Nuvaxovid XBB.1.5 por abrir demonstrou permanecer estável até 12 horas a 25°C. O armazenamento a 25°C não é o armazenamento ou condições de envio recomendados, mas pode orientar decisões para utilização em caso de variações temporárias de temperatura durante os 12 meses de armazenamento entre 2 °C e 8 °C.

#### Frasco para injetáveis perfurado

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 12 horas entre 2 °C e 8 °C, ou durante 6 horas à temperatura ambiente (temperatura máxima de 25 °C) a partir do momento da primeira punção com agulha até à administração.

Do ponto de vista microbiológico, após a primeira abertura (primeira punção com agulha), a vacina deve ser utilizada imediatamente. Se o medicamento não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder 12 horas entre 2 °C e 8 °C, ou 6 horas à temperatura ambiente (temperatura máxima de 25 °C).

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).  
Não congelar.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

##### Frasco para injetáveis multidose

##### *Frasco para injetáveis com 5 doses*

2,5 ml de dispersão num frasco para injetáveis (vidro do tipo I) com uma rolha (borracha de bromobutilo) e um selo de alumínio com tampa destacável de plástico azul.

Cada frasco para injetáveis contém 5 doses de 0,5 ml.

Apresentação: 2 frascos para injetáveis multidose ou 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 e administração

Esta vacina deve ser manuseada por um profissional de saúde utilizando técnicas assépticas, de modo a garantir a esterilidade de cada dose.

##### *Preparação para utilização*

- A vacina é fornecida pronta a utilizar.
- A vacina por abrir deve ser armazenada entre 2 °C e 8 °C e mantida dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.
- Imediatamente antes da utilização, retire o frasco para injetáveis da vacina da embalagem exterior no frigorífico.
- Registe a data e hora de eliminação no rótulo do frasco para injetáveis. Utilize no prazo de 12 horas após a primeira punção.

##### *Inspecione o frasco para injetáveis*

- Rode suavemente o frasco para injetáveis multidose antes e entre cada extração de dose. Não agite.

Cada frasco para injetáveis multidose contém uma dispersão incolor a ligeiramente amarelada, transparente a ligeiramente opalescente, sem partículas visíveis.

- Inspeccione visualmente o conteúdo do frasco para injetáveis, para deteção de partículas visíveis e/ou descoloração antes da administração. Não administre a vacina se alguma destas situações se verificar.

#### *Administrar a vacina*

- Cada frasco para injetáveis contém uma quantidade adicional, para garantir que pode ser extraído um máximo de 5 doses (frasco para injetáveis de 2,5 ml) de 0,5 ml cada.
- Cada dose de 0,5 ml é extraída para uma agulha estéril e seringa estéril, para ser administrada por injeção intramuscular, preferencialmente no músculo deltoide na parte superior do braço.
  - Não misture a vacina na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.
  - Não junte o excesso de vacina proveniente de vários frascos para injetáveis.

#### *Conservação após a primeira punção com agulha*

- Conserve o frasco para injetáveis aberto entre 2 °C e 8 °C durante um máximo de 12 horas ou à temperatura ambiente (temperatura máxima de 25 °C) durante um máximo de 6 horas após a primeira punção, ver secção 6.3.

#### *Eliminar*

- Elimine esta vacina se não utilizada no prazo de 12 horas quando armazenada entre 2 °C e 8 °C ou no prazo de 6 horas quando armazenada à temperatura ambiente após a primeira punção do frasco para injetáveis, ver secção 6.3.

#### *Eliminação*

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novavax CZ a.s.  
Bohumil 138  
Jevany, 28163  
República Checa

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

EU/1/21/1618/006      10 frascos para injetáveis multidoso (5 doses por frasco para injetáveis)  
EU/1/21/1618/008      2 frascos para injetáveis multidoso (5 doses por frasco para injetáveis)

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

Data da primeira autorização: 20 de dezembro de 2021  
Data da última renovação: 03 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. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) 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. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Serum Institute of India Pvt. Ltd.  
S. No. 105-110, Manjari BK, Tal -Haveli, Pune-412307, Maharashtra, Índia  
Novavax CZ a.s.  
Bohumil 138, Jevany, 28163, República Checa

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Novavax CZ a.s.  
Bohumil 138, Jevany, 28163, República Checa

**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.

**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

### RÓTULO DA EMBALAGEM EXTERIOR

#### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Nuvaxovid dispersão injetável  
Vacina contra a COVID-19 (recombinante, adjuvada)

#### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose contém 5 microgramas de proteína *Spike* do SARS-CoV-2 recombinante, adjuvada com Matrix-M

#### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Matrix-M adjuvante Fração A e Fração C de extrato de Molina de *Quillaja saponaria*

Excipientes: hidrogenofosfato dissódico heptahidratado, dihidrogenofosfato de sódio monohidratado, hidrogenofosfato dissódico dihidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, colesterol, fosfatidilcolina (incluindo all-rac- $\alpha$ -Tocoferol), dihidrogenofosfato de potássio, cloreto de potássio e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

#### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão injetável  
10 frascos para injetáveis multidose  
2 frascos para injetáveis multidose  
Cada frasco para injetáveis contém 10 doses de 0,5 ml  
5 ml

#### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Para mais informações, ler ou visitar  
[www.NovavaxCovidVaccine.com](http://www.NovavaxCovidVaccine.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**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Após a primeira punção, conservar entre 2 °C e 8 °C e utilizar no prazo de 12 horas, ou conservar à temperatura ambiente (temperatura máxima de 25 °C) e utilizar no prazo de 6 horas.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**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**

Novavax CZ a.s.

Bohumil 138, Jevany, 28163, República Checa

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1618/001

EU/1/21/1618/003

**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**

Nuvaxovid dispersão injetável  
Vacina contra a COVID-19 (recombinante, adjuvada)

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

IM

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

10 doses de 0,5 ml  
5 ml

**6. OUTROS**

Data:  
Hora:

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

### RÓTULO DA EMBALAGEM EXTERIOR

#### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Nuvaxovid dispersão injetável  
Vacina contra a COVID-19 (recombinante, adjuvada)

#### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose contém 5 microgramas de proteína *Spike* do SARS-CoV-2 recombinante, adjuvada com Matrix-M

#### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Matrix-M adjuvante Fração A e Fração C de extrato de Molina de *Quillaja saponaria*

Excipientes: hidrogenofosfato dissódico heptahidratado, dihidrogenofosfato de sódio monohidratado, hidrogenofosfato dissódico dihidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, colesterol, fosfatidilcolina (incluindo all-rac- $\alpha$ -Tocoferol), dihidrogenofosfato de potássio, cloreto de potássio e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

#### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão injetável  
10 frascos para injetáveis multidose  
2 frascos para injetáveis multidose  
Cada frasco para injetáveis contém 5 doses de 0,5 ml  
2,5 ml

#### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Para mais informações, ler ou visitar  
[www.NovavaxCovidVaccine.com](http://www.NovavaxCovidVaccine.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**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Após a primeira punção, conservar entre 2 °C e 8 °C e utilizar no prazo de 12 horas, ou conservar à temperatura ambiente (temperatura máxima de 25 °C) e utilizar no prazo de 6 horas.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**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**

Novavax CZ a.s.

Bohumil 138, Jevany, 28163, República Checa

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1618/002

EU/1/21/1618/004

**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**

Nuvaxovid dispersão injetável  
Vacina contra a COVID-19 (recombinante, adjuvada)

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

IM

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

5 doses de 0,5 ml  
2,5 ml

**6. OUTROS**

Data:  
Hora:

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

### RÓTULO DA EMBALAGEM EXTERIOR

#### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Nuvaxovid XBB.1.5 dispersão injetável  
Vacina contra a COVID-19 (recombinante, adjuvada)

#### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose contém 5 microgramas de proteína *Spike* do SARS-CoV-2 (Ómicron XBB.1.5) recombinante, adjuvada com Matrix-M

#### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Matrix-M adjuvante Fração A e Fração C de extrato de Molina de *Quillaja saponaria*

Excipientes: hidrogenofosfato dissódico heptahidratado, dihidrogenofosfato de sódio monohidratado, hidrogenofosfato dissódico dihidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, colesterol, fosfatidilcolina (incluindo all-rac- $\alpha$ -Tocoferol), dihidrogenofosfato de potássio, cloreto de potássio e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

#### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão injetável  
10 frascos para injetáveis multidose  
2 frascos para injetáveis multidose  
Cada frasco para injetáveis contém 5 doses de 0,5 ml  
2,5 ml

#### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Para mais informações, ler ou visitar  
[www.NovavaxCovidVaccine.com](http://www.NovavaxCovidVaccine.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**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Após a primeira punção, conservar entre 2 °C e 8 °C e utilizar no prazo de 12 horas, ou conservar à temperatura ambiente (temperatura máxima de 25 °C) e utilizar no prazo de 6 horas.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**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**

Novavax CZ a.s.

Bohumil 138, Jevany, 28163, República Checa

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1618/006

EU/1/21/1618/008

**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**

Nuvaxovid XBB.1.5 dispersão injetável  
Vacina contra a COVID-19 (recombinante, adjuvada)

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

IM

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

5 doses de 0,5 ml  
2,5 ml

**6. OUTROS**

Data:  
Hora:

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Nuvaxovid dispersão injetável**

Vacina contra a COVID-19 (recombinante, adjuvada)

▼ 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 Nuvaxovid e para que é utilizada
2. O que precisa de saber antes de receber Nuvaxovid
3. Como é administrada Nuvaxovid
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Nuvaxovid
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Nuvaxovid e para que é utilizada**

Nuvaxovid é uma vacina utilizada para prevenir a COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2.

Nuvaxovid é administrada a indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos.

A vacina faz com que o sistema imunitário (as defesas naturais do corpo) produza anticorpos e leucócitos especializados que atuam contra o vírus, para conferir proteção contra a COVID-19. Nenhum dos componentes contidos nesta vacina pode causar COVID-19.

#### **2. O que precisa de saber antes de receber Nuvaxovid**

##### **Nuvaxovid não deve ser administrada**

- se tem 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 Nuvaxovid se:

- já tiver tido uma reação alérgica grave ou potencialmente fatal depois de receber outra vacina por injeção ou depois de ter recebido Nuvaxovid no passado;
- alguma vez desmaiou após uma injeção com agulha;
- tiver febre alta (superior a 38 °C) ou infeção grave. No entanto, pode receber a sua vacinação se tiver uma febre ligeira ou infeção das vias aéreas superiores semelhante a constipação;
- tiver problemas de hemorragia, desenvolver nódos negros facilmente ou se utilizar um medicamento para evitar coágulos sanguíneos;
- se o seu sistema imunitário não funcionar corretamente (imunodeficiência) ou se estiver a tomar medicamentos que enfraquecem o sistema imunitário (tais como corticosteroides em doses elevadas, imunossuppressores ou medicamentos oncológicos).

Existe um risco acrescido de miocardite (inflamação do músculo do coração) e de pericardite (inflamação do revestimento externo do coração) após a vacinação com Nuvaxovid (ver secção 4). Estas doenças podem desenvolver-se no prazo de apenas alguns dias após a vacinação e têm ocorrido sobretudo num prazo de 14 dias.

Após a vacinação, deverá estar atento a sinais de miocardite e pericardite, tais como falta de ar, palpitações e dor no peito, e procurar assistência médica imediata caso estes surjam.

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico, farmacêutico, ou enfermeiro antes de receber Nuvaxovid.

Tal como sucede com qualquer vacina, o esquema de vacinação de 2 doses de Nuvaxovid pode não proteger totalmente todos aqueles que a recebem, e desconhece-se durante quanto tempo ficará protegido.

### **Crianças**

Nuvaxovid não é recomendada para crianças de idade inferior a 12 anos. Presentemente, não existem informações disponíveis sobre a utilização de Nuvaxovid em crianças com menos de 12 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Nuvaxovid**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber esta vacina.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Alguns dos efeitos indesejáveis de Nuvaxovid listados na secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis) pode reduzir temporariamente a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas (por exemplo, sensação de desmaio ou tonturas ou sensação de grande cansaço).

Não conduza nem utilize máquinas se não se sentir bem após a vacinação. Aguarde até que quaisquer efeitos da vacina tenham desaparecido antes de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Nuvaxovid contém sódio e potássio**

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

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

## **3. Como é administrada Nuvaxovid**

### *Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos*

Nuvaxovid ser-lhe-á administrada como duas injeções separadas de 0,5 ml cada.

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro irá injetar-lhe a vacina num músculo, habitualmente na parte superior do braço.

É recomendado que receba a segunda dose de Nuvaxovid 3 semanas após a sua primeira dose, para receber o esquema de vacinação completo desta vacina.

Uma dose de reforço de Nuvaxovid pode ser administrada aproximadamente 3 meses após a segunda dose em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos.

Durante e após cada injeção da vacina, o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro irá vigiá-lo durante cerca de 15 minutos, para monitorizar eventuais sinais de uma reação alérgica.

Se falhar uma marcação para a segunda injeção de Nuvaxovid, fale com o seu médico ou enfermeiro. Se falhar uma injeção agendada, poderá não ficar totalmente protegido contra o vírus da COVID-19.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, esta vacina pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A maioria dos efeitos indesejáveis desaparece poucos dias depois de terem aparecido. Se os sintomas persistirem, contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Tal como acontece com outras vacinas, poderá sentir dor ou desconforto no local da injeção, ou pode desenvolver alguma vermelhidão e inchaço nesse local. No entanto, estas reações desaparecem habitualmente ao fim de poucos dias.

Procure assistência médica **urgente** se tiver algum dos seguintes sinais e sintomas de uma reação alérgica:

- sensação de desmaio ou de atordoamento
- alterações dos batimentos cardíacos
- falta de ar
- pieira
- inchaço dos lábios, rosto ou garganta
- urticária ou erupção na pele
- náuseas ou vômitos
- dor de estômago

Informe o seu médico ou enfermeiro caso desenvolva quaisquer outros efeitos indesejáveis. Estes podem incluir:

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- dor de cabeça
- indisposição (náuseas) ou enjoos (vômitos)
- dor muscular
- dor nas articulações
- sensibilidade ou dor no local de administração da injeção
- sensação de grande cansaço (fadiga)
- sensação de indisposição geral

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- vermelhidão no local da injeção
- inchaço no local da injeção
- febre (>38 °C)
- dor ou desconforto no braço, mão, pernas e/ou pé (dor nos membros)

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- gânglios linfáticos aumentados
- tensão arterial elevada
- comichão, erupção na pele ou urticária
- vermelhidão da pele
- comichão no local da injeção
- arrepios

**Raros** (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- calor no local da injeção

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

- reação alérgica grave
- sensação invulgar na pele, como formigueiro ou sensação de rastejamento (parestesia)
- diminuição da sensação ou sensibilidade, especialmente na pele (hipoestesia)
- inflamação do músculo do coração (miocardite) ou inflamação do revestimento externo do coração (pericardite), que podem provocar falta de ar, palpitações ou dor no peito

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e incluir o número do lote, se disponível. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Nuvaxovid**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro é responsável por conservar esta vacina e eliminar qualquer produto não utilizado corretamente.

As informações sobre conservação, prazo de validade, utilização e manuseamento estão descritas na secção destinada a profissionais de saúde, no final do folheto.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Nuvaxovid**

- Nuvaxovid contém 5 microgramas de proteína *Spike* do SARS-CoV-2\* recombinante, adjuvada com Matrix-M
  - \*produzida por tecnologia de DNA recombinante usando o sistema de expressão do baculovirus numa linha celular de insetos que deriva de células Sf9 da espécie *Spodoptera frugiperda*.
- Matrix-M está incluído nesta vacina como adjuvante. Os adjuvantes são substâncias incluídas em determinadas vacinas para acelerar, melhorar e/ou prolongar os efeitos protetores da vacina. O adjuvante Matrix-M contém Fração-A (42,5 microgramas) e Fração-C (7,5 microgramas) de extrato de Molina de *Quillaja saponaria* por dose de 0,5 ml.
- Os outros componentes (excipientes) incluídos na Nuvaxovid são:
  - Hidrogenofosfato dissódico heptahidratado
  - Dihidrogenofosfato de sódio monohidratado
  - Hidrogenofosfato dissódico dihidratado
  - Cloreto de sódio
  - Polissorbato 80
  - Colesterol
  - Fosfatidilcolina (incluindo all-rac- $\alpha$ -Tocoferol)
  - Dihidrogenofosfato de potássio
  - Cloreto de potássio,
  - Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
  - Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
  - Água para preparações injetáveis

## Qual o aspeto de Nuvaxovid e conteúdo da embalagem

- A dispersão é incolor a ligeiramente amarela, transparente a ligeiramente opalescente (pH 7,2).

### *Frasco para injetáveis de 5 doses*

- 2,5 ml de dispersão num frasco para injetáveis com uma rolha de borracha e tampa destacável azul.
- Apresentação: 2 frascos para injetáveis multidose ou 10 frascos para injetáveis multidose. Cada frasco para injetáveis contém 5 doses de 0,5 ml.

### *Frasco para injetáveis de 10 doses*

- 5 ml de dispersão num frasco para injetáveis com uma rolha de borracha e tampa destacável azul.
- Apresentação: 2 frascos para injetáveis multidose ou 10 frascos para injetáveis multidose. Cada frasco para injetáveis contém 10 doses de 0,5 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Novavax CZ a.s.

Bohumil 138, Jevany, 28163, República Checa

## Fabricante

Novavax CZ a.s.

Bohumil 138, Jevany, 28163, República Checa

## Este folheto foi revisto pela última vez em .

Digitalize o código com um dispositivo móvel para obter o folheto informativo em idiomas diferentes.



Ou visite o URL: <https://www.NovavaxCovidVaccine.com>

## Outras fontes de informação

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

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos.

---

## A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Administre Nuvaxovid por via intramuscular, de preferência no músculo deltoide do braço, como duas doses, com 3 semanas de intervalo.

Uma dose de reforço de Nuvaxovid pode ser administrada aproximadamente 3 meses após a segunda dose em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos.

## 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 e administração

Não utilize esta vacina após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Esta vacina deve ser manuseada por um profissional de saúde utilizando técnicas assépticas, de modo a garantir a esterilidade de cada dose.

### *Preparação para utilização*

- A vacina é fornecida pronta a utilizar.
- A vacina por abrir deve ser conservada no frigorífico (2 °C – 8 °C) e mantida dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.
- Imediatamente antes da utilização, retire o frasco para injetáveis da vacina da embalagem exterior no frigorífico.
- Registe a data e hora de eliminação no rótulo do frasco para injetáveis. Utilize no prazo de 12 horas se conservado entre 2 °C e 8 °C ou no prazo de 6 horas se conservado à temperatura ambiente (temperatura máxima de 25 °C) após a primeira punção.

### *Inspecione o frasco para injetáveis*

- Rode suavemente o frasco para injetáveis multidose antes e entre cada extração de dose. Não agite.
- Cada frasco para injetáveis multidose contém uma dispersão incolor a ligeiramente amarelada, transparente a ligeiramente opalescente, e pode conter pequenas partículas relacionadas com o medicamento, brancas ou translúcidas.
- Inspecione visualmente o conteúdo do frasco para injetáveis, para deteção de outras partículas visíveis e/ou descoloração antes da administração. Não administre a vacina se alguma destas situações se verificar.

### *Administrar a vacina*

- Cada frasco para injetáveis contém uma quantidade adicional, para garantir que pode ser extraído um máximo de 5 doses (frasco para injetáveis de 2,5 ml) ou 10 doses (frasco para injetáveis de 5 ml) de 0,5 ml cada.
- Cada dose de 0,5 ml é extraída para uma agulha estéril e seringa estéril, para ser administrada por injeção intramuscular, preferencialmente no músculo deltoide do braço.
  - Não misture a vacina na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.
  - Não junte o excesso de vacina proveniente de vários frascos para injetáveis.

### *Conservação após a primeira punção com agulha*

- Conserve o frasco para injetáveis aberto entre 2°C e 8 °C durante um máximo de 12 horas ou à temperatura ambiente (temperatura máxima de 25 °C) durante um máximo de 6 horas após a primeira punção.

### *Eliminar*

- Elimine esta vacina se não utilizada no prazo de 12 horas quando conservada entre 2 °C e 8 °C, ou no prazo de 6 horas quando conservada à temperatura ambiente após a primeira punção do frasco para injetáveis, ver secção 6.3.

### *Eliminação*

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

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Nuvaxovid XBB.1.5 dispersão injetável

Vacina contra a COVID-19 (recombinante, adjuvada)

▼ 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 Nuvaxovid XBB.1.5 e para que é utilizada
2. O que precisa de saber antes de receber Nuvaxovid XBB.1.5
3. Como é administrada Nuvaxovid XBB.1.5
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Nuvaxovid XBB.1.5
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Nuvaxovid XBB.1.5 e para que é utilizada**

Nuvaxovid XBB.1.5 é uma vacina utilizada para prevenir a COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2.

Nuvaxovid XBB.1.5 é administrada a indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos.

A vacina faz com que o sistema imunitário (as defesas naturais do corpo) produza anticorpos e leucócitos especializados que atuam contra o vírus, para conferir proteção contra a COVID-19. Nenhum dos componentes contidos nesta vacina pode causar COVID-19.

#### **2. O que precisa de saber antes de receber Nuvaxovid XBB.1.5**

##### **Nuvaxovid XBB.1.5 não deve ser administrada**

- se tem 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 Nuvaxovid XBB.1.5 se:

- já tiver tido uma reação alérgica grave ou potencialmente fatal depois de receber outra vacina por injeção ou depois de ter recebido Nuvaxovid ou Nuvaxovid XBB.1.5 no passado;
- alguma vez desmaiou após uma injeção com agulha;
- tiver febre alta (superior a 38 °C) ou infeção grave. No entanto, pode receber a sua vacinação se tiver uma febre ligeira ou infeção das vias aéreas superiores semelhante a constipação;
- tiver problemas de hemorragia, desenvolver nódos negros facilmente ou se utilizar um medicamento para evitar coágulos sanguíneos;
- se o seu sistema imunitário não funcionar corretamente (imunodeficiência) ou se estiver a tomar medicamentos que enfraquecem o sistema imunitário (tais como corticosteroides em doses elevadas, imunossuppressores ou medicamentos oncológicos).

Existe um risco acrescido de miocardite (inflamação do músculo do coração) e de pericardite (inflamação do revestimento externo do coração) após a vacinação com Nuvaxovid (ver secção 4). Estas doenças podem desenvolver-se no prazo de apenas alguns dias após a vacinação e têm ocorrido sobretudo num prazo de 14 dias.

Após a vacinação, deverá estar atento a sinais de miocardite e pericardite, tais como falta de ar, palpitações e dor no peito, e procurar assistência médica imediata caso estes surjam.

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico, farmacêutico, ou enfermeiro antes de receber Nuvaxovid XBB.1.5.

Tal como sucede com qualquer vacina, uma dose única de Nuvaxovid XBB.1.5 pode não proteger totalmente todos aqueles que a recebem, e desconhece-se durante quanto tempo ficará protegido.

### **Crianças**

Nuvaxovid XBB.1.5 não é recomendada para crianças de idade inferior a 12 anos. Presentemente, não existem informações disponíveis sobre a utilização de Nuvaxovid XBB.1.5 em crianças com menos de 12 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Nuvaxovid XBB.1.5**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber esta vacina.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Alguns dos efeitos indesejáveis de Nuvaxovid XBB.1.5 listados na secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis) pode reduzir temporariamente a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas (por exemplo, sensação de desmaio ou tonturas ou sensação de grande cansaço).

Não conduza nem utilize máquinas se não se sentir bem após a vacinação. Aguarde até que quaisquer efeitos da vacina tenham desaparecido antes de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Nuvaxovid XBB.1.5 contém sódio e potássio**

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

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

## **3. Como é administrada Nuvaxovid XBB.1.5**

*Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos*

Nuvaxovid XBB.1.5 ser-lhe-á administrada como uma injeção de dose única de 0,5 ml.

Caso tenha sido vacinado anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Nuvaxovid XBB.1.5 deve ser administrada, pelo menos 3 meses após a dose mais recente de uma vacina contra a COVID-19.

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro irá injetar-lhe a vacina num músculo, habitualmente na parte superior do braço.

Durante e após cada injeção da vacina, o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro irá vigiá-lo durante cerca de 15 minutos, para monitorizar eventuais sinais de uma reação alérgica.

Podem ser administradas doses adicionais (0,5 ml) de Nuvaxovid XBB.1.5 a critério do profissional de saúde, tendo em consideração as suas circunstâncias clínicas e em conformidade com as recomendações nacionais.

#### *Indivíduos imunocomprometidos*

Se o seu sistema imunitário não funcionar devidamente, podem ser administradas doses adicionais em conformidade com as recomendações nacionais.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, esta vacina pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A maioria dos efeitos indesejáveis desaparece poucos dias depois de terem aparecido. Se os sintomas persistirem, contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Tal como acontece com outras vacinas, poderá sentir dor ou desconforto no local da injeção, ou pode desenvolver alguma vermelhidão e inchaço nesse local. No entanto, estas reações desaparecem habitualmente ao fim de poucos dias.

Procure assistência médica **urgente** se tiver algum dos seguintes sinais e sintomas de uma reação alérgica:

- sensação de desmaio ou de atordoamento
- alterações dos batimentos cardíacos
- falta de ar
- pieira
- inchaço dos lábios, rosto ou garganta
- urticária ou erupção na pele
- náuseas ou vômitos
- dor de estômago

Informe o seu médico ou enfermeiro caso desenvolva quaisquer outros efeitos indesejáveis. Estes podem incluir:

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- dor de cabeça
- indisposição (náuseas) ou enjoos (vômitos)
- dor muscular
- dor nas articulações
- sensibilidade ou dor no local de administração da injeção
- sensação de grande cansaço (fadiga)
- sensação de indisposição geral

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- vermelhidão no local da injeção
- inchaço no local da injeção
- febre (>38 °C)
- dor ou desconforto no braço, mão, pernas e/ou pé (dor nos membros)

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- gânglios linfáticos aumentados

- tensão arterial elevada
- comichão, erupção na pele ou urticária
- vermelhidão da pele
- comichão no local da injeção
- arrepios

**Raros** (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- calor no local da injeção

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

- reação alérgica grave
- sensação invulgar na pele, como formigueiro ou sensação de rastejamento (parestesia)
- diminuição da sensação ou sensibilidade, especialmente na pele (hipoestesia)
- inflamação do músculo do coração (miocardite) ou inflamação do revestimento externo do coração (pericardite), que podem provocar falta de ar, palpitações ou dor no peito

### Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e incluir o número do lote, se disponível. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Nuvaxovid XBB.1.5

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro é responsável por conservar esta vacina e eliminar qualquer produto não utilizado corretamente.

As informações sobre conservação, prazo de validade, utilização e manuseamento estão descritas na secção destinada a profissionais de saúde, no final do folheto.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Nuvaxovid XBB.1.5

- Nuvaxovid XBB.1.5 contém 5 microgramas de proteína *Spike* do SARS-CoV-2 (Ómicron XBB.1.5)\* recombinante, adjuvada com Matrix-M  
\*produzida por tecnologia de DNA recombinante usando o sistema de expressão do baculovirus numa linha celular de insetos que deriva de células Sf9 da espécie *Spodoptera frugiperda*.
- Matrix-M está incluído nesta vacina como adjuvante. Os adjuvantes são substâncias incluídas em determinadas vacinas para acelerar, melhorar e/ou prolongar os efeitos protetores da vacina. O adjuvante Matrix-M contém Fração-A (42,5 microgramas) e Fração-C (7,5 microgramas) de extrato de Molina de *Quillaja saponaria* por dose de 0,5 ml.
- Os outros componentes (excipientes) incluídos na Nuvaxovid XBB.1.5 são:
  - Hidrogenofosfato dissódico heptahidratado
  - Dihidrogenofosfato de sódio monohidratado
  - Hidrogenofosfato dissódico dihidratado
  - Cloreto de sódio
  - Polissorbato 80
  - Colesterol

- Fosfatidilcolina (incluindo all-rac- $\alpha$ -Tocoferol)
- Dihidrogenofosfato de potássio
- Cloreto de potássio,
- Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
- Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
- Água para preparações injetáveis

### **Qual o aspeto de Nuvaxovid XBB.1.5 e conteúdo da embalagem**

- A dispersão é incolor a ligeiramente amarela, transparente a ligeiramente opalescente (pH 7,2).

#### *Frasco para injetáveis de 5 doses*

- 2,5 ml de dispersão num frasco para injetáveis com uma rolha de borracha e tampa destacável azul.
- Apresentação: 2 frascos para injetáveis multidose ou 10 frascos para injetáveis multidose. Cada frasco para injetáveis contém 5 doses de 0,5 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Novavax CZ a.s.  
Bohumil 138, Jevany, 28163, República Checa

### **Fabricante**

Novavax CZ a.s.  
Bohumil 138, Jevany, 28163, República Checa

### **Este folheto foi revisto pela última vez em .**

Digitalize o código com um dispositivo móvel para obter o folheto informativo em idiomas diferentes.



Ou visite o URL: <https://www.NovavaxCovidVaccine.com>

### **Outras fontes de informação**

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

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos.

---

### **A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

Administre Nuvaxovid XBB.1.5 por via intramuscular, de preferência no músculo deltoide do braço, como uma dose única.

Para indivíduos previamente vacinados com uma vacina contra a COVID-19, Nuvaxovid XBB.1.5 deve ser administrada, pelo menos 3 meses após a dose mais recente de uma vacina contra a COVID-19.

Podem ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos, de acordo com as recomendações nacionais.

### 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 e administração

Não utilize esta vacina após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Esta vacina deve ser manuseada por um profissional de saúde utilizando técnicas assépticas, de modo a garantir a esterilidade de cada dose.

#### *Preparação para utilização*

- A vacina é fornecida pronta a utilizar.
- A vacina por abrir deve ser conservada no frigorífico (2 °C – 8 °C) e mantida dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.
- Imediatamente antes da utilização, retire o frasco para injetáveis da vacina da embalagem exterior no frigorífico.
- Registe a data e hora de eliminação no rótulo do frasco para injetáveis. Utilize no prazo de 12 horas se conservado entre 2 °C e 8 °C ou no prazo de 6 horas se conservado à temperatura ambiente (temperatura máxima de 25 °C) após a primeira punção.

#### *Inspecione o frasco para injetáveis*

- Rode suavemente o frasco para injetáveis multidose antes e entre cada extração de dose. Não agite.
- Cada frasco para injetáveis multidose contém uma dispersão incolor a ligeiramente amarelada, transparente a ligeiramente opalescente, e pode conter pequenas partículas relacionadas com o medicamento, brancas ou translúcidas.
- Inspecione visualmente o conteúdo do frasco para injetáveis, para deteção de outras partículas visíveis e/ou descoloração antes da administração. Não administre a vacina se alguma destas situações se verificar.

#### *Administrar a vacina*

- Cada frasco para injetáveis contém uma quantidade adicional, para garantir que pode ser extraído um máximo de 5 doses (frasco para injetáveis de 2,5 ml) de 0,5 ml cada.
- Cada dose de 0,5 ml é extraída para uma agulha estéril e seringa estéril, para ser administrada por injeção intramuscular, preferencialmente no músculo deltoide do braço.
  - Não misture a vacina na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.
  - Não junte o excesso de vacina proveniente de vários frascos para injetáveis.

#### *Conservação após a primeira punção com agulha*

- Conserve o frasco para injetáveis aberto entre 2°C e 8 °C durante um máximo de 12 horas ou à temperatura ambiente (temperatura máxima de 25 °C) durante um máximo de 6 horas após a primeira punção.

### *Eliminar*

- Elimine esta vacina se não utilizada no prazo de 12 horas quando conservada entre 2 °C e 8 °C, ou no prazo de 6 horas quando conservada à temperatura ambiente após a primeira punção do frasco para injetáveis, ver secção 6.3.

### *Eliminação*

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