

▼ 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

Spikevax dispersão injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Este é um frasco para injetáveis multidose que contém 10 doses, cada uma de 0,5 ml, ou um máximo de 20 doses, cada uma de 0,25 ml.

Uma dose (0,5 ml) contém 100 microgramas de elasomeran, uma vacina de mRNA (encapsulado em nanopartículas lipídicas SM-102).

Uma dose (0,25 ml) contém 50 microgramas de elasomeran, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (encapsulado em nanopartículas lipídicas SM-102).

O elasomeran é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples, com estrutura 5'-Cap, produzido utilizando transcrição *in vitro* num sistema livre de células a partir dos moldes correspondentes de DNA, que codifica a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão injetável
Dispersão branca a esbranquiçada (pH: 7,0 – 8,0).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A Spikevax é indicada para imunização ativa, para prevenção da COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 6 anos.

A utilização desta vacina deve ser feita de acordo com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Esquema de vacinação primário

Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

A Spikevax é administrada com um esquema de 2 (duas) doses de 100 microgramas (de 0,5 ml cada). Recomenda-se que a segunda dose seja administrada 28 dias após a primeira dose (ver secções 4.4 e 5.1).

Crianças dos 6 aos 11 anos de idade

A Spikevax é administrada num esquema de 2 (duas) doses de 50 microgramas (0,25 ml cada, contendo 50 microgramas de mRNA, o que constitui metade da dose primária para indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos).

Gravemente imunocomprometidos com idade igual ou superior a 6 anos

Poderá ser administrada uma terceira dose (0,5 ml, 100 microgramas), após um prazo de pelo menos 28 dias a contar da segunda dose, a indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos (0,5 ml, 100 microgramas) e a crianças dos 6 aos 11 anos de idade (0,25 ml, 50 microgramas) gravemente imunocomprometidas (ver secção 4.4).

Dose de reforço

Indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos

Deve ser administrada uma dose de reforço de Spikevax (0,25 ml, contendo 50 microgramas de mRNA, o que constitui metade da dose primária) por via intramuscular a adultos, pelo menos 3 meses após completarem o esquema de vacinação primário. A Spikevax pode ser utilizada como reforço em adultos que tenham recebido o esquema de vacinação primário com Spikevax ou um esquema de vacinação primário constituído por outra vacina de mRNA ou por uma vacina de vetor adenoviral.

População pediátrica

A segurança e eficácia da Spikevax em crianças com idade inferior a 6 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

População idosa

Não é necessário qualquer ajuste da dose em indivíduos idosos com idade igual ou superior a 65 anos.

Modo de administração

A vacina deve ser administrada por via intramuscular. O local preferencial é o músculo deltoide da parte superior do braço.

Não administrar esta 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 tomar antes da administração da vacina, ver secção 4.4.

Para instruções acerca da descongelação, 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.

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados casos de anafilaxia em indivíduos que receberam Spikevax. Deve sempre estar prontamente disponível tratamento e supervisão médica adequados em caso de uma reação anafilática após a administração da vacina.

Recomenda-se observação atenta durante, pelo menos, 15 minutos após a vacinação. A segunda dose da vacina não deve ser administrada aos indivíduos que tenham sofrido anafilaxia aquando da administração da primeira dose da Spikevax.

Miocardite e pericardite

Existe um risco acrescido de miocardite e pericardite após a vacinação com Spikevax.

Estas doenças podem desenvolver-se em apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente nos 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose e mais frequentemente em jovens do sexo masculino (ver secção 4.8).

Os dados disponíveis sugerem que o curso da miocardite e da pericardite após a vacinação não é diferente do curso da miocardite e pericardite em geral.

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

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

O risco da ocorrência de miocardite após uma terceira dose (0,5 ml, 100 microgramas) ou uma dose de reforço (0,25 ml, 50 microgramas) da Spikevax não se encontra ainda caracterizado.

Reações associadas à ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas com stress, associadas à vacinação como resposta psicogénica à injeção da agulha. É importante que sejam tomadas precauções de modo a evitar lesões causadas por desmaio.

Doença concomitante

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

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

Tal como com outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos que estão a receber terapêutica anticoagulante, ou que apresentem trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação (tais como hemofilia), visto poderem ocorrer hemorragias ou hematomas posteriormente a uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Exacerbações da síndrome de transudação capilar

Foram notificados alguns casos de exacerbações da síndrome de transudação capilar (STC) nos primeiros dias após a vacinação com Spikevax. Os profissionais de saúde devem estar cientes dos sinais e sintomas da STC para reconhecer e tratar prontamente a doença. Em indivíduos com antecedentes médicos de STC, o planeamento da vacinação deve ser efetuado em colaboração com peritos médicos adequados.

Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia e segurança da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo os que estão a receber terapêutica imunossupressora. A eficácia da Spikevax pode ser inferior em indivíduos imunocomprometidos.

A recomendação da consideração de uma terceira dose (0,5 ml para indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos, 0,25 ml para crianças dos 6 aos 11 anos de idade) em indivíduos com compromisso imunitário grave (ver secção 4.2) baseia-se em evidências serológicas limitadas obtidas de doentes imunocomprometidos após receberem transplantes de órgãos sólidos.

Duração da proteção

Desconhece-se a duração da proteção resultante da vacina, uma vez que ainda se encontra a ser determinada através de ensaios clínicos que estão atualmente a decorrer.

Limitações de eficácia da vacina

Os indivíduos poderão não estar totalmente protegidos até 14 dias após a segunda dose. Tal como ocorre com todas as vacinas, a vacinação com a Spikevax poderá não proteger todos os indivíduos vacinados.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Sódio

Esta vacina contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 0,5 ml de dose, ou seja, é praticamente “isenta de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A administração concomitante da Spikevax com outras vacinas não foi investigada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma quantidade elevada de dados observacionais de mulheres grávidas vacinadas com Spikevax durante o segundo e terceiro trimestres não demonstrou um aumento de resultados adversos na gravidez. Embora os dados sobre os resultados na gravidez após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam presentemente limitados, não se observou um risco acrescido de aborto espontâneo. 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).

Spikevax pode ser utilizada durante a gravidez.

Amamentação

Não se prevêem efeitos no recém-nascido/lactente amamentado visto que a exposição sistémica da mulher lactante à Spikevax é desprezável. Os dados observacionais de mulheres que amamentaram após a vacinação não demonstraram um risco de efeitos adversos em recém-nascidos/lactentes amamentados. Spikevax pode ser utilizada durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos respeitantes à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da Spikevax sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Participantes com idade igual ou superior a 18 anos

A segurança da Spikevax foi avaliada num estudo clínico de Fase 3 em curso, aleatorizado, controlado por placebo e sob ocultação para os observadores, realizado nos Estados Unidos, envolvendo 30.351 participantes com idade igual ou superior a 18 anos, que receberam, pelo menos, uma dose de Spikevax (n=15.185) ou placebo (n=15.166) (NCT04470427). No momento da vacinação, a idade média da população era de 52 anos (intervalo 18-95); 22.831 (75,2%) dos participantes tinham entre 18 e 64 anos e 7.520 (24,8%) dos participantes tinham idade igual ou superior a 65 anos.

As reações adversas notificadas com maior frequência foram dor no local de injeção (92%), fadiga (70%), cefaleia (64,7%), mialgia (61,5%), artralgia (46,4%), arrepios (45,4%), náuseas/vómitos (23%), inchaço/sensibilidade axilar (19,8%), febre (15,5%), edema no local de injeção (14,7%) e vermelhidão (10%). De um modo geral, as reações adversas foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se em poucos dias após a vacinação. Uma frequência ligeiramente mais baixa de acontecimentos de reatogenicidade foi associada a idades superiores.

No geral, houve uma maior incidência de algumas reações adversas em grupos de idade mais jovem: a incidência de inchaço/sensibilidade axilar, fadiga, cefaleia, mialgia, artralgia, arrepios, náuseas/vómitos e febre foi mais elevada nos adultos dos 18 a < 65 anos de idade comparativamente àqueles com idade igual ou superior a 65 anos. Foram notificadas reações adversas locais e sistémicas mais frequentemente após a Dose 2 do que após a Dose 1.

Adolescentes entre os 12 e os 17 anos de idade

Os dados da segurança para Spikevax em adolescentes foram recolhidos num estudo clínico de Fase 2/3, aleatorizado, controlado por placebo, sob ocultação para os observadores que está a decorrer nos EUA, envolvendo 3.726 participantes com idade entre os 12 e os 17 anos que receberam, pelo menos, uma dose de Spikevax (n=2.486) ou placebo (n=1.240) (NCT04649151). As características demográficas eram semelhantes entre os doentes que receberam Spikevax e os que receberam placebo.

As reações adversas notificadas com maior frequência nos adolescentes com idade entre os 12 e os 17 anos foram dor no local de injeção (97%), cefaleia (78%), fadiga (75%), mialgia (54%), arrepios (49%), inchaço/sensibilidade axilar (35%), artralgia (35%), náuseas/vómitos (29%), tumefação no local de injeção (28%), eritema no local de injeção (26%) e febre (14%).

Crianças dos 6 aos 11 anos de idade

Os dados de segurança da Spikevax em crianças foram recolhidos num ensaio clínico em curso de Fase 2/3, constituído por duas partes, aleatorizado, com ocultação para o observador, realizado nos Estados Unidos e Canadá (NCT04796896). A Parte 1 consiste numa fase aberta do ensaio para avaliar a segurança, seleção de doses e imunogenicidade e incluiu 380 participantes dos 6 aos 11 anos de idade, que receberam pelo menos 1 dose (0,25 ml) de Spikevax. A Parte 2 consiste numa fase controlada com placebo para avaliar a segurança e incluiu 4.016 participantes dos 6 aos 11 anos de idade, que receberam pelo menos 1 dose (0,25 ml) de Spikevax (n=3.012) ou placebo (n=1.004).

Nenhum participante da Parte 1 participou na Parte 2. As características demográficas foram semelhantes entre os participantes que receberam a Spikevax e os que receberam o placebo.

As reações adversas mais frequentes em participantes dos 6 aos 11 anos de idade após administração do esquema de vacinação primário foram dor no local de injeção (98,4%), fadiga (73,1%), cefaleias (62,1%), mialgia (35,3%), calafrios (34,6%), náuseas/vômitos (29,3%), tumefação/sensibilidade axilar (27,0%), febre (25,7%), eritema no local de injeção (24,0%), tumefação no local de injeção (22,3%) e artralgia (21,3%).

Lista tabular das reações adversas de estudos clínicos e experiência pós-autorização em crianças e em indivíduos com idade igual ou superior a 6 anos

O perfil de segurança apresentado abaixo baseia-se em dados gerados num estudo clínico controlado por placebo em 30.351 adultos com ≥ 18 anos de idade, num outro estudo clínico controlado por placebo com 3.726 participantes com idade entre os 12 e os 17 anos, num outro estudo clínico com 4.002 participantes dos 6 aos 11 anos de idade e na experiência pós-comercialização.

As reações adversas notificadas encontram-se listadas de acordo com a seguinte convenção para as frequências:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

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

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$)

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

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade (Tabela 1).

Tabela 1: Reações adversas dos ensaios clínicos e experiência pós-autorização de Spikevax em crianças e em indivíduos com idade igual ou superior a 6 anos

Classes de sistemas de órgãos do MedDRA	Frequência	Reação(ões) adversa(s)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Linfadenopatia*
Doenças do sistema imunitário	Desconhecida	Anafilaxia Hipersensibilidade
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia
	Pouco frequentes	Tonturas
	Raras	Paralisia facial periférica aguda** Hipoestesia Parestesia
Cardiopatias	Muito raros	Miocardite
		Pericardite
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas/Vômitos
	Frequentes	Diarreia
	Pouco frequentes	Dor abdominal***
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea
	Desconhecida	Eritema multiforme
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Mialgia Artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor no local da injeção Fadiga Arrepios Pirexia Tumefação no local da injeção Eritema no local da injeção
	Frequentes	Urticária no local da injeção Erupção cutânea no local da injeção Reação retardada no local de injeção****
	Pouco frequentes	Prurido no local da injeção
	Raras	Edema facial*****

*A linfadenopatia foi descrita como linfadenopatia axilar no mesmo lado do local da injeção. Em alguns casos, foram afetados outros nódulos linfáticos (p. ex., cervicais, supraclaviculares).

**Durante o período de seguimento de segurança, foi comunicada paralisia facial periférica aguda em três participantes do grupo da Spikevax e num participante do grupo do placebo. O início no grupo de participantes do grupo da vacina ocorreu 22 dias, 28 dias e 32 dias após a Dose 2.

*** Observou-se dor abdominal na população pediátrica (5 aos 11 anos de idade): 0,2% no grupo da Spikevax e 0% no grupo do placebo.

**** O tempo médio até ao início foi de 9 dias após a primeira injeção e de 11 dias após a segunda injeção. A duração média foi de 4 dias após a primeira injeção e de 4 dias após a segunda injeção.

***** Ocorreram duas reações adversas ao medicamento (RAM) graves de edema facial em indivíduos vacinados com um histórico de preenchimento dermatológico com injetáveis. O início do edema foi notificado, respetivamente, no Dia 1 e Dia 3, relativamente ao dia da vacinação.

A reatogenicidade e o perfil de segurança em 343 indivíduos que receberam a Spikevax e eram seropositivos para o SARS-CoV-2 na situação basal foram comparáveis aos dos indivíduos seronegativos para o SARS-CoV-2 na situação basal.

Participantes com idade igual ou superior a 18 anos (dose de reforço)

A segurança, reatogenicidade e imunogenicidade de uma dose de reforço da Spikevax são avaliadas num estudo em curso de Fase 2 para confirmação das doses, aleatorizado, controlado com placebo, com ocultação para o observador, em participantes com idade igual ou superior a 18 anos

(NCT04405076). Neste estudo, 198 participantes receberam duas doses (0,5 ml, 100 microgramas, com 1 mês de intervalo) do esquema de vacinação primário com a vacina Spikevax. Numa fase aberta deste estudo, 167 dos participantes receberam uma única dose de reforço (0,25 ml, 50 microgramas) pelo menos 6 meses após terem recebido a segunda dose do esquema de vacinação primário. O perfil solicitado de reações adversas para a dose de reforço (0,25 ml, 50 microgramas) foi semelhante ao observado após a segunda dose do esquema de vacinação primário.

Descrição de reações adversas selecionadas

Miocardite

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

Dois grandes estudos farmacoepidemiológicos europeus avaliaram o risco acrescido em jovens do sexo masculino após a segunda dose de Spikevax. Um estudo demonstrou que, num período de 7 dias após a segunda dose, ocorreram cerca de mais 1,316 (IC de 95 %: 1,299 - 1,333) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 12 e os 29 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas. Noutro estudo, num período de 28 dias após a segunda dose, registaram-se mais 1,88 [IC de 95 %: 0,956 – 2,804] casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 16 e os 24 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas.

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 e que incluam o número de lote se disponível.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não foi notificado nenhum caso de sobredosagem.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização das funções vitais e um possível tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacina, outras vacinas virais, código ATC: J07BX03

Mecanismo de ação

A Spikevax (elasomero) contém mRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas. O mRNA codifica a sequência integral da proteína S (*Spike*) do SARS-CoV-2, modificada com duas substituições de prolina no interior do domínio *heptad repeat 1* (S-2P) que estabiliza a proteína S numa conformação pré-fusão. Após a injeção intramuscular, as células no local da injeção e os gânglios linfáticos drenantes absorvem a nanopartícula lipídica, entregando de forma eficaz a sequência de mRNA às células para tradução da proteína viral. O mRNA entregue não entra no núcleo celular nem interage com o genoma, é não replicante, e é expresso de forma transitória, principalmente através de células dendríticas e macrófagos do seio subcapsular. A proteína S do SARS-CoV-2, expressa e ligada à membrana, é de seguida reconhecida por células imunitárias como um antígeno estranho. Isto desencadeia as respostas de células T e células B para criar anticorpos neutralizantes, que podem contribuir para a proteção contra a COVID-19.

Eficácia clínica em adultos

O estudo em adultos foi um estudo clínico de Fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, sob ocultação para observadores (NCT04470427) que excluiu indivíduos imunocomprometidos ou que tivessem recebido tratamento imunossupressor num período de 6 meses anteriormente ao estudo, assim como participantes grávidas, ou participantes com um histórico conhecido de infeção por SARS-CoV-2. Não foram excluídos participantes com doença estável de VIH. As vacinas para a gripe puderam ser administradas 14 dias antes ou 14 dias após qualquer dose da Spikevax. Os participantes eram também obrigados a aguardar um período mínimo de 3 meses após receberem produtos de sangue/plasma ou imunoglobulinas antes do estudo, de modo a receberem placebo ou a Spikevax.

Um total de 30.351 participantes foram seguidos numa mediana de 92 dias (intervalo: 1-122) para o desenvolvimento de doença COVID-19.

A população de análise primária de eficácia (referida como o conjunto por protocolo ou PPS) incluiu 28.207 participantes que receberam a Spikevax (n=14.134) ou placebo (n=14.073) e que tiveram um estado SARS-CoV-2 de situação basal negativo. A população PPS do estudo incluiu 47,4% de mulheres, 52,6% de homens, 79,5% de origem caucasiana, 9,7% de origem afroamericana, 4,6% de origem asiática, e 6,2% de outras origens. 19,7% dos participantes identificaram-se como tendo origem hispânica ou latina. A idade mediana dos participantes foi de 53 anos (intervalo 18-94). Foi permitido um intervalo de administração de -7 a +14 dias para a administração da segunda dose (agendada para o dia 29) para inclusão no PPS. 98% dos indivíduos vacinados receberam a segunda dose 25 a 35 dias após a primeira dose (o que corresponde a -3 a +7 dias no intervalo de 28 dias).

Os casos de COVID-19 foram confirmados por reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) e por uma Comissão de Adjudicação Clínica.

A eficácia global da vacina e separada por grupos etários importantes encontra-se descrita na Tabela 2.

Tabela 2: Análise da eficácia da vacina: COVID-19 confirmada# independentemente da gravidade, iniciada 14 dias após a 2.ª dose -conjunto por protocolo

Grupo etário (anos)	Spikevax			Placebo			% de eficácia da vacina (IC de 95%)*
	Participantes N	Casos de COVID-19 n	Taxa de incidência de COVID-19 por 1.000 pessoas-ano	Participantes N	Casos de COVID-19 n	Taxa de incidência de COVID-19 por 1.000 pessoas-ano	
Global (≥18)	14.134	11	3,328	14.073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**
18 a < 65	10.551	7	2,875	10.521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)

≥65	3.583	4	4,595	3.552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
≥65 a <75	2.953	4	5,586	2.864	22	31,744	82,4% (48,9; 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100% (NE; 100)

COVID-19: COVID-19 sintomática exige um resultado positivo de RT-PCR e, pelo menos, 2 sintomas sistêmicos ou 1 sintoma respiratório. Casos com início 14 dias após a 2.ª dose.

* Eficácia da vacina e intervalo de confiança (IC) de 95% a partir do modelo de risco proporcional de Cox estratificado

** IC não ajustado para a multiplicidade. As análises estatísticas ajustadas para a multiplicidade foram realizadas numa análise interina baseada num número inferior de casos de COVID-19 e não são notificadas aqui.

Entre todos os participantes no PPS, não foram notificados casos de COVID-19 grave no grupo da vacina em comparação com 30 de 185 (16%) casos notificados no grupo de placebo. Dos 30 participantes com doença grave, 9 foram hospitalizados, dos quais, 2 foram admitidos numa unidade de cuidados intensivos. A maioria dos outros casos graves cumpriu apenas o critério de saturação de oxigénio (SpO₂) para doença grave (≤ 93% com ar ambiente).

A eficácia da Spikevax para a prevenção da COVID-19, independentemente de infeção prévia por SARS-CoV-2 (determinada por serologia na situação basal e teste de amostras de zaragatoas nasofaríngeas), a partir de 14 dias após a Dose 2 foi de 93,6% (intervalo de confiança de 95%: 88,6; 96,5).

Adicionalmente, as análises de subgrupos do parâmetro de avaliação primário da eficácia apresentaram estimativas de pontos de eficácia semelhantes entre sexos, grupos étnicos, e participantes com comorbilidades médicas associadas a um risco elevado de COVID-19 grave.

Eficácia clínica em adolescentes com idade entre os 12 e os 17 anos

O estudo em adolescentes é um estudo clínico de Fase 2/3, aleatorizado, controlado por placebo, sob ocultação para os observadores (NCT04649151), que está a decorrer para avaliar a segurança, a reatogenicidade e a eficácia de Spikevax em adolescentes com idade entre os 12 e os 17 anos. Os participantes com uma história conhecida de infeção pelo SARS-CoV-2 foram excluídos do estudo. Um total de 3.732 participantes foi aleatorizado segundo um rácio 2:1 para receber 2 doses de Spikevax ou de placebo em solução salina com 1 mês de intervalo.

Foi efetuada uma análise secundária da eficácia em 3.181 participantes que recebiam 2 doses de Spikevax (n=2.139) ou de placebo (n=1.042) e que eram negativos para o SARS-CoV-2 no início do estudo no conjunto por protocolo. Entre os participantes que receberam Spikevax e os que receberam placebo não existiam diferenças notórias em termos de dados demográficos ou de condições médicas preexistentes.

A COVID-19 foi definida como COVID-19 sintomática, necessitando de um resultado de RT-PCR positivo e, pelo menos, 2 sintomas sistêmicos ou 1 sintoma respiratório. Casos com início 14 dias após a segunda dose.

Observaram-se zero casos de COVID-19 sintomática no grupo de Spikevax e 4 casos de COVID-19 sintomática no grupo do placebo.

Imunogenicidade em adolescentes entre os 12 e os 17 anos de idade

Foi realizada uma análise de não inferioridade que avaliou os títulos de anticorpos neutralizantes de 50% do SARS-CoV-2 e as taxas de resposta serológica 28 dias após a Dose 2 nos subconjuntos de imunogenicidade por protocolo de adolescentes dos 12 aos 17 anos (n=340) no estudo de adolescentes e em participantes entre os 18 e os 25 anos (n=296) no estudo de adultos. Os participantes não tinham evidências virológicas ou imunológicas de infeção anterior pelo SARS-CoV-2 no início do estudo. O

rácio da média geométrica (RMG) dos títulos de anticorpos neutralizantes nos adolescentes dos 12 aos 17 anos comparativamente aos indivíduos entre os 18 e os 25 anos foi de 1,08 (IC de 95%: 0,94; 1,24). A diferença na taxa de resposta serológica foi de 0,2% (IC de 95%: -1,8; 2,4). Os critérios de não inferioridade (limite inferior do IC de 95% para o RMG > 0,67 e limite inferior do IC de 95% para a diferença da taxa de resposta serológica > -10%) foram cumpridos.

Eficácia clínica em crianças dos 6 aos 11 anos de idade

O estudo pediátrico consiste num ensaio clínico em curso de Fase 2/3, aleatorizado, com ocultação para o observador, controlado com placebo, para avaliar a segurança, reatogenicidade e eficácia da Spikevax em crianças dos 6 aos 11 anos de idade, realizado nos Estados Unidos e Canadá (NCT04796896). Os participantes com antecedentes conhecidos de infeção pelo SARS-CoV-2 foram excluídos do estudo. Um total de 4.011 participantes foi aleatorizado numa proporção de 3:1 para receber 2 doses de Spikevax ou de solução salina como placebo com 1 mês de intervalo.

Uma análise da eficácia secundária para avaliar os casos confirmados de COVID-19 acumulados até à data de fecho dos dados de 10 de novembro de 2021 foi realizada em 3.497 participantes que receberam duas doses (0,25 ml nos meses 0 e 1) da Spikevax (n=2.644) ou do placebo (n=853) e tinham um estado negativo inicial de SARS-CoV-2 no grupo segundo o protocolo. Entre os participantes que receberam a Spikevax e os que receberam o placebo, não se observaram diferenças marcantes na demografia.

A COVID-19 foi definida como COVID-19 sintomática, necessitando de um resultado de RT-PCR positivo e, pelo menos, 2 sintomas sistémicos ou 1 sintoma respiratório. Casos com início 14 dias após a segunda dose.

Observaram-se três casos de COVID-19 (0,1%) no grupo da Spikevax e quatro casos de COVID-19 (0,5%) no grupo do placebo.

Imunogenicidade em crianças dos 6 aos 11 anos de idade

Realizou-se uma análise para avaliar os títulos neutralizantes de 50% dos SARS-CoV-2 e as taxas de respostas serológicas 28 dias após a 2.^a dose, num subconjunto de crianças com 6 a 11 anos de idade (n=319) no estudo pediátrico e em participantes com 18 a 25 anos de idade (n=295) no estudo em adultos. Os indivíduos não tinham evidências imunológica ou virológicas de infeção anterior pelo SARS-CoV-2 no início do estudo. Os RMG dos títulos de anticorpos neutralizantes em crianças dos 6 aos 11 anos de idade comparados com os dos indivíduos dos 18 aos 25 anos de idade foi de 1,239 (IC 95%: 1,072; 1,432) A diferença na taxa de respostas serológicas foi de 0,1% (IC 95%: -1,9; 2,1). Os critérios de não inferioridade (limite inferior do IC 95% da RMG > 0,67 e limite inferior do IC 95% da diferença na taxa de resposta serológica > -10%) foram cumpridos.

Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 18 anos – após a dose de reforço (0,25 ml, 50 microgramas)

A segurança, reatogenicidade e imunogenicidade de uma dose de reforço da Spikevax são avaliadas num estudo atualmente a decorrer de Fase 2, aleatorizado, ocultado para observadores, controlado por placebo e com confirmação da dose, em participantes com idade igual ou superior a 18 anos (NCT04405076). Neste estudo, 198 participantes receberam duas doses (0,5 ml, 100 microgramas, com um intervalo de 1 mês) do esquema de vacinação primário da vacina Spikevax. Numa fase aberta, 149 destes participantes (Grupo Segundo o Protocolo) receberam uma única dose de reforço (0,25 ml, 50 microgramas) pelo menos 6 meses após receberem a segunda dose da série primária. Uma única dose de reforço (0,25 ml, 50 microgramas) demonstrou resultar num aumento multiplicativo da média geométrica (AMMG) de 12,99 (IC 95%: 11,04, 15,29) nos anticorpos neutralizantes a partir do nível pré-reforço, comparativamente a 28 dias após a dose de reforço. A AMMG dos anticorpos neutralizantes foi de 1,53 (IC 95%: 1,32, 1,77) quando comparada 28 dias após a dose 2 (série primária) relativamente a 28 dias após a dose de reforço.

Imunogenicidade de uma dose de reforço após a vacinação primária com outra vacina contra a COVID-19 autorizada em adultos com idade igual ou superior a 18 anos

A segurança e a imunogenicidade de um reforço heterólogo com a Spikevax foram estudadas num ensaio iniciado pelo investigador com 154 participantes. O intervalo de tempo mínimo entre o esquema de vacinação primário utilizando uma vacina contra a COVID-19 baseada num vetor ou baseada no RNA e a injeção de reforço com a Spikevax foi de 12 semanas (intervalo: 12 semanas a 20,9 semanas). Neste estudo, a dose utilizada para o reforço foi de 100 microgramas. Os títulos de anticorpos neutralizantes determinados utilizando um ensaio de neutralização com pseudovírus foram avaliados no Dia 1 antes da administração e no Dia 15 e Dia 29 após a dose de reforço. Demonstrou-se uma resposta ao reforço independentemente da vacinação primária.

Só estão disponíveis dados a curto prazo, a proteção a longo prazo e a memória imunológica são presentemente desconhecidas.

Segurança e imunogenicidade de sete vacinas contra a COVID-19 como terceira dose (reforço) no Reino Unido (RU)

O COV-BOOST é um ensaio, iniciado pelo investigador, de Fase 2, aleatorizado, multicêntrico, da vacinação com uma terceira dose de reforço contra a COVID-19 realizado num subgrupo para investigação da imunologia detalhada. Os participantes eram adultos com idade igual ou superior a 30 anos, em bom estado de saúde física (permitiram-se comorbilidades ligeiras a moderadas, bem controladas), que tinham recebido duas doses de Pfizer–BioNTech ou de Oxford–AstraZeneca (primeira dose em dezembro de 2020, janeiro de 2021 ou fevereiro de 2021), e com pelo menos 84 dias após a segunda dose na altura da inclusão. A Spikevax reforçou as respostas de anticorpos e de neutralização e foi bem tolerada independentemente do esquema de vacinação primário. Neste estudo, a dose utilizada para o reforço foi de 100 microgramas. Os títulos de anticorpos neutralizantes determinados utilizando um ensaio de neutralização com pseudovírus foram avaliados no Dia 28 após a dose de reforço.

Anticorpos neutralizantes pré-reforço e pós-reforço contra a variante B.1.617.2 (Delta) em adultos

Os resultados do ensaio de neutralização com pseudovírus (PsVNA - *pseudovirus neutralisation assay*) contra a variante B.1.617.2 (Delta) determinados antes do reforço e no Dia 29 pós-reforço demonstraram que a administração de uma dose de reforço da Spikevax (0,25 ml, 50 microgramas) em adultos induziu um aumento 17 vezes superior em anticorpos neutralizantes contra a variante Delta em comparação com os níveis pré-reforço (GMFR [aumento da média geométrica em vezes]) = 17,28; IC 95%: 14,38; 20,77; n=295).

Anticorpos neutralizantes contra a variante B.1.617.2 (Delta) em crianças dos 6 aos 11 anos de idade

As amostras séricas do subconjunto de imunogenicidade segundo o protocolo (n=134) do estudo pediátrico em curso obtidas no início do estudo e no Dia 57 foram analisadas num ensaio PsVNA baseado na variante B.1.617.2 (Delta).

Em crianças dos 6 aos 11 anos de idade, o GMFR desde o início do estudo até ao Dia 57 foi de 81,77 (IC 95%: 70,38; 95,00) para a variante Delta (determinado pelo PsVNA). Além disso, 99,3% das crianças satisfizeram a definição de resposta serológica.

População idosa

A Spikevax foi avaliada em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos, incluindo 3.768 participantes com 65 ou mais anos de idade. A eficácia da Spikevax foi consistente entre participantes idosos (≥ 65 anos) e participantes adultos mais jovens (18-64 anos).

População pediátrica

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

Autorização de Introdução no Mercado condicional

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Toxicidade geral

Foram realizados estudos de toxicidade geral em ratos (que receberam por via intramuscular até 4 doses que excederam a dose humana, uma vez a cada 2 semanas). Foram observados edema e eritema transitórios e reversíveis no local da injeção e alterações transitórias e reversíveis nas análises laboratoriais (incluindo aumentos dos níveis de eosinófilos, tempo de tromboplastina parcial ativada e fibrinogénio). Os resultados sugerem que o potencial tóxico para os seres humanos é baixo.

Genotoxicidade/carcinogenicidade

Foram realizados estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* com o componente lipídico novo SM-102 da vacina. Os resultados sugerem que o potencial genotóxico para os seres humanos é muito baixo. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade.

Toxicidade reprodutiva

Num estudo de toxicidade de desenvolvimento, foram administrados 0,2 ml de uma formulação da vacina contendo a mesma quantidade de mRNA (100 microgramas) e dos outros componentes incluídos numa dose única humana da Spikevax a fêmeas de rato por via intramuscular em quatro ocasiões: 28 e 14 dias antes do acasalamento e nos dias 1 e 13 da gestação. As respostas de anticorpos SARS-CoV-2 estiveram presentes em fêmeas desde antes do acasalamento até ao fim do estudo no 21.º dia de lactação, bem como nos fetos e crias. Não ocorreram quaisquer efeitos adversos associados à vacina na fertilidade feminina, gravidez, desenvolvimento fetal ou das crias ou no desenvolvimento pós-natal. Não existem dados disponíveis sobre a transferência placentária ou excreção no leite da vacina Spikevax.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lípido SM-102 (heptadecan-9-il 8-((2-hidroxi)etil)[6-oxo-6-(undeciloxi)hexil]amino) octanoato)

Colesterol

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

1,2-dimiristoil-rac-glicero-3 metoxipolietilenoglicol-2000 (PEG2000 DMG)

Trometamol

Cloridrato de trometamol

Ácido acético

Acetato de sódio tri-hidratado

Sacarose

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis não aberto

9 meses entre -25°C e -15°C.

A vacina não aberta pode ser conservada refrigerada entre 2°C e 8°C, protegida da luz, por um período máximo de 30 dias. Dentro deste período, pode ser utilizado um máximo de 12 horas para o transporte.

Após ser descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.

A vacina não aberta pode ser conservada entre 8°C e 25°C, por um período máximo de 24 horas, após ter sido retirada das condições de refrigeração.

Frasco para injetáveis perfurado

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 19 horas, entre 2°C e 25°C após a primeira perfuração (dentro do período de utilização permitido de 30 dias entre 2°C e 8°C e de 24 horas entre 8°C e 25°C). Do ponto de vista microbiológico, a vacina deverá ser utilizada imediatamente. Se a vacina não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar congelada entre -25°C e -15°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não conservar a temperaturas inferiores a -50°C.

Para condições de armazenamento após descongelação e primeira abertura ver secção 6.3.

Transporte de frascos para injetáveis descongelados no estado líquido entre 2°C e 8°C

Se o transporte entre -50°C e -15°C não for exequível, os dados disponíveis suportam o transporte de um ou mais frascos para injetáveis descongelados no estado líquido durante um máximo de 12 horas entre 2°C e 8°C (dentro do prazo de validade de 30 dias entre 2°C e 8°C). Uma vez descongelados e transportados no estado líquido entre 2°C e 8°C, os frascos para injetáveis não devem voltar a ser congelados e devem ser conservados entre 2°C e 8°C até à sua utilização.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

5 ml de dispersão em frasco para injetáveis (vidro de tipo 1 ou equivalente a tipo 1) com uma rolha (borracha de clorobutilo) e cápsula de fecho de plástico de abertura fácil com selo destacável (selo de alumínio).

Cada frasco para injetáveis 5 ml.

Apresentação: 10 frascos para injetáveis multidoso.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A vacina deve ser preparada e administrada por um profissional de saúde com formação e com a utilização de técnicas assépticas, de forma a assegurar a esterilidade da dispersão.

A vacina está pronta a utilizar após descongelação.

Não agitar ou diluir. Homogeneizar suavemente o frasco para injetáveis após a descongelação e antes de cada retirada de dose.

Os frascos para injetáveis da Spikevax são multidose.

Podem ser retiradas dez (10) doses (de 0,5 ml cada) ou um máximo de vinte (20) doses (de 0,25 ml cada) de cada frasco para injetáveis.

Perfure a rolha, de preferência, num local diferente de cada vez. Não perfure o frasco para injetáveis mais de 20 vezes.


Cada frasco para injetáveis contém um excedente para garantir que é possível administrar 10 doses de 0,5 ml ou um máximo de 20 doses de 0,25 ml.

Os frascos para injetáveis descongelados e as seringas cheias podem ser manuseados à luz ambiente.

Armazenamento de congelação

Armazenar congelado entre -25 °C e -15 °C

Não armazenar abaixo de -50°C
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.



Descongelar cada frasco para injetáveis antes da utilização

Imagens de frascos para injetáveis apenas para fins ilustrativos

2 horas e 30 minutos no frigorífico

2°C a 8°C
(dentro do prazo de validade de 30 dias entre 2°C e 8°C)

OU

1 hora à temperatura ambiente

15°C a 25°C

Deixe o frasco para injetáveis repousar à temperatura ambiente durante 15 minutos antes de administrar

Instruções após descongelação

Frasco para injetáveis não perfurado

Tempos máximos

30 dias Frigorífico 2°C a 8°C

24 horas Armazenamento refrigerado até à temperatura ambiente 8°C a 25°C

Após retirada da primeira dose

Tempo máximo

19 horas frigorífico ou temperatura ambiente

O frasco para injetáveis deve ser mantido entre 2°C e 25°C. Registrar data e hora de eliminação na etiqueta do frasco.
Elimine o frasco para injetáveis perfurado após 19 horas.

Retire cada dose da vacina do frasco para injetáveis utilizando uma nova agulha estéril e seringa para cada injeção, para evitar a transmissão de agentes infecciosos de uma pessoa para outra.

A dose na seringa deve ser utilizada imediatamente.

Assim que o frasco para injetáveis tiver sido perfurado para retirar a dose inicial, a vacina deve ser utilizada imediatamente e eliminada após 19 horas.

Qualquer vacina não utilizada ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

NUNCA volte a congelar a vacina descongelada

Administração

Misture suavemente o conteúdo do frasco para injetáveis após a descongelação e antes de retirar cada dose. A vacina está pronta a utilizar após descongelação. Não agite nem dilua.

Antes da injeção, inspecione cada dose para:

- Confirmar que o líquido se apresenta com uma cor branca a esbranquiçada
- Verificar o volume na seringa

A vacina pode conter partículas brancas ou translúcidas relacionadas com o produto.

Se a dosagem estiver incorreta, ou houver descoloração e estiverem presentes outras partículas, não administre a vacina.



7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
Calle Del Príncipe de Vergara 132 Plt 12
Madrid 28002
Espanha

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

EU/1/20/1507/001

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

Data da primeira autorização: 06 de janeiro de 2021
Data da última renovação: 04 de outubro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04/2022

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