

▼ 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 bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgramas/50 microgramas)/ml dispersão injetável
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgramas/25 microgramas dispersão injetável
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgramas/25 microgramas dispersão injetável em seringa pré-cheia
 Vacina de mRNA contra a COVID-19

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tabela 1. Composição qualitativa e quantitativa de Spikevax bivalent Original/Omicron BA. 4-5

Dosagem	Embalagem	Dose(s)	Composição por dose
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgramas/50 microgramas)/ml dispersão injetável	Frasco para injetáveis multidose de 2,5 ml (cápsula de fecho de abertura fácil azul)	5 doses de 0,5 ml cada ou 10 doses de 0,25 ml cada	Uma dose (0,5 ml) contém 25 microgramas de elasomeroan e 25 microgramas de davesomeroan, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) (encapsulado em nanopartículas lipídicas). Uma dose (0,25 ml) contém 12,5 microgramas de elasomeroan e 12,5 microgramas de davesomeroan, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) (encapsulado em nanopartículas lipídicas).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgramas/25 microgramas dispersão injetável	Frasco para injetáveis unidose de 0,5 ml (cápsula de fecho de abertura fácil azul)	1 dose de 0,5 ml cada Apenas para utilização única.	Uma dose (0,5 ml) contém 25 microgramas de elasomeroan e 25 microgramas de davesomeroan, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) (encapsulado em nanopartículas lipídicas).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgramas/25 microgramas dispersão injetável em seringa pré-cheia	Seringa pré-cheia	1 dose de 0,5 ml Apenas para utilização única.	Uma dose (0,5 ml) contém 25 microgramas de elasomeroan e 25 microgramas de davesomeroan, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) (encapsulado em nanopartículas lipídicas).

Dosagem	Embalagem	Dose(s)	Composição por dose

O elasomero 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 (original).

O davesomero 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 (Omicron BA.4-5). As proteínas S das linhagens BA.4 e BA.5 da variante Omicron do vírus SARS-CoV-2 são idênticas.

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 bivalent Original/Omicron BA.4-5 é indicada para imunização ativa, para prevenção da COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 6 meses (ver secções 4.2 e 5.1).

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tabela 2. Posologia de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Idade(s)	Dose	Recomendações adicionais
Crianças dos 6 meses aos 4 anos de idade, sem vacinação anterior e sem antecedentes conhecidos de infeção por SARS CoV-2	Duas doses de 0,25 ml cada, administradas por via intramuscular*	Administrar a segunda dose 28 dias após a primeira dose (ver secções 4.4 e 5.1). Caso a criança tenha recebido uma dose de Spikevax anterior, deve ser administrada uma dose de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 para completar o esquema de vacinação de duas doses.

Idade(s)	Dose	Recomendações adicionais
Crianças dos 6 meses aos 4 anos de idade com vacinação anterior ou antecedentes conhecidos de infecção por SARS-CoV-2	Uma dose de 0,25 ml administrada por via intramuscular*	Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 deve ser administrada pelo menos 3 meses após a dose mais recente de uma vacina contra a COVID-19.
Crianças dos 5 anos aos 11 anos de idade com ou sem vacinação anterior	Uma dose de 0,25 ml administrada por via intramuscular*	
Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos, com ou sem vacinação anterior	Uma dose de 0,5 ml administrada por via intramuscular	
Indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos	Uma dose de 0,5 ml administrada por via intramuscular	Poderá ser administrada uma dose adicional pelo menos 3 meses após a dose mais recente de uma vacina contra a COVID-19.

* Não utilizar o frasco para injetáveis unidose ou a seringa pré-cheia para administrar um volume parcial de 0,25 ml.

Tabela 3. Posologia de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 para indivíduos imunocomprometidos

Idade(s)	Dose	Recomendações adicionais
Crianças imunocomprometidas dos 6 meses aos 4 anos de idade, sem vacinação anterior	Duas doses de 0,25 ml cada, administradas por via intramuscular*	Em crianças gravemente imunocomprometidas poderá ser administrada uma terceira dose pelo menos 28 dias após a segunda dose.
Crianças imunocomprometidas dos 6 meses aos 4 anos de idade com vacinação anterior	Uma dose de 0,25 ml administrada por via intramuscular*	Poderá(ão) ser administrada(s) dose(s) adicional(ais) apropriada(s) à idade em indivíduos gravemente imunocomprometidos pelo menos 2 meses após a dose mais recente de uma vacina contra a COVID-19 ao critério do profissional de saúde, tendo em conta as circunstâncias clínicas do indivíduo.
Crianças imunocomprometidas dos 5 anos aos 11 anos de idade com ou sem vacinação anterior	Uma dose de 0,25 ml administrada por via intramuscular*	
Indivíduos imunocomprometidos com idade igual ou superior a 12 anos, com ou sem vacinação anterior	Uma dose de 0,5 ml administrada por via intramuscular	

* Não utilizar o frasco para injetáveis unidose ou a seringa pré-cheia para administrar um volume parcial de 0,25 ml.

População pediátrica

A segurança e eficácia da Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 em crianças com idade inferior a 6 meses 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 tem de ser administrada por via intramuscular. O sítio preferido 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 (original). 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. As doses subsequentes da vacina Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 não devem ser administradas aos indivíduos que tenham sofrido anafilaxia aquando da administração de uma dose anterior da Spikevax (original).

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 em jovens do sexo masculino e mais frequentemente após a segunda dose em comparação com a primeira dose (ver secção 4.8).

Os dados disponíveis indicam que a maioria dos casos recupera. Alguns casos exigiram cuidados intensivos de suporte e foram observados casos fatais.

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.

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 infecção aguda. A presença de uma infecção 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 (original). 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 da vacina não foi avaliada em indivíduos imunocomprometidos, incluindo os que estão a receber terapêutica imunossupressora, podendo ser inferior em indivíduos imunocomprometidos.

A recomendação da consideração de uma terceira dose 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 estudos clínicos que estão atualmente a decorrer.

Limitações de eficácia da vacina

Tal como ocorre com todas as vacinas, a vacinação com a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 poderá não proteger todos os indivíduos vacinados.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A administração concomitante da Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 com outras vacinas não foi investigada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Ainda não existem dados disponíveis relativamente à utilização da Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 durante a gravidez.

Porém, uma quantidade elevada de dados observacionais de mulheres grávidas vacinadas com Spikevax (original) 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). Dado que as diferenças entre medicamentos residem exclusivamente na sequência da proteína S (*spike*), e dado não existirem diferenças clinicamente significativas na reatogenicidade, a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pode ser utilizada durante a gravidez.

Amamentação

Ainda não existem dados disponíveis relativamente à utilização da Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 durante a amamentação.

Porém, não se preveem efeitos no recém-nascido/lactente amamentado visto que a exposição sistémica da mulher lactante à vacina é desprezável. Os dados observacionais de mulheres que amamentaram após a vacinação com Spikevax (original) não demonstraram um risco de efeitos adversos em recém-nascidos/lactentes amamentados. A Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 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 bivalent Original/Omicron BA.4-5 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

Adultos

A segurança da Spikevax (original) foi avaliada num estudo clínico de Fase 3 em curso, aleatorizado, controlado com 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 (original) (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%), calafrios (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, calafrios, náuseas/vômitos 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 sistêmicas mais frequentemente após a Dose 2 do que após a Dose 1.

Adolescentes dos 12 anos aos 17 anos de idade

Os dados da segurança para Spikevax (original) em adolescentes foram recolhidos num estudo clínico de Fase 2/3, aleatorizado, controlado com placebo, sob ocultação para os observadores com múltiplas partes que está a decorrer nos EUA. A primeira porção do estudo envolveu 3 726 participantes com idade entre os 12 e os 17 anos que receberam, pelo menos, uma dose de Spikevax (original) (n=2 486) ou placebo (n=1 240) (NCT04649151). As características demográficas eram semelhantes entre os doentes que receberam Spikevax (original) 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%), calafrios (49%), inchaço/sensibilidade axilar (35%), artralgia (35%), náuseas/vômitos (29%), tumefação no local de injeção (28%), eritema no local de injeção (26%) e febre (14%).

Este estudo transitou para um estudo de Fase 2/3 em regime aberto no qual 1346 participantes com idade entre os 12 e os 17 anos receberam uma dose de Spikevax, pelo menos, 5 meses após a segunda dose do esquema de vacinação primário. Não foram identificadas reações adversas adicionais na parte do estudo em regime aberto.

Crianças dos 6 anos aos 11 anos de idade

Os dados de segurança da Spikevax (original) em crianças foram recolhidos num estudo 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 estudo para avaliar a segurança, seleção de doses e imunogenicidade e incluiu 380 participantes dos 6 anos aos 11 anos de idade, que receberam pelo menos 1 dose (0,25 ml) de Spikevax (original). A Parte 2 consiste numa fase controlada com placebo para avaliar a segurança e incluiu 4016 participantes dos 6 anos aos 11 anos de idade, que receberam pelo menos 1 dose (0,25 ml) de Spikevax (original) (n=3012) ou placebo (n=1004). Nenhum participante da Parte 1 participou na Parte 2. As características demográficas foram semelhantes entre os participantes que receberam a Spikevax (original) e os que receberam o placebo.

As reações adversas mais frequentes em participantes dos 6 anos aos 11 anos de idade após administração do esquema de vacinação primário (na Parte 2) foram dor no local de injeção (98,4%), fadiga (73,1%), cefaleia (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%).

O protocolo do estudo foi alterado para incluir uma fase de reforço da dose em regime aberto que incluiu 1294 participantes com idade entre os 6 anos e os 11 anos que receberam uma dose de reforço de Spikevax, pelo menos, 6 meses após a segunda dose do esquema de vacinação primário. Não foram identificadas reações adversas adicionais na parte do estudo em regime aberto.

Crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade

Um estudo clínico de Fase 2/3 em curso, aleatorizado, controlado com placebo e sob ocultação para os observadores foi realizado, nos Estados Unidos e no Canadá, para avaliar a segurança, a tolerabilidade, a reatogenicidade e a eficácia da Spikevax. Este estudo envolveu 10 390 participantes dos 6 meses aos 11 anos de idade que receberam pelo menos uma dose de Spikevax (n=7798) ou placebo (n=2 592).

O estudo incluiu crianças em 3 grupos etários: dos 6 anos aos 11 anos, dos 2 anos aos 5 anos e dos 6 meses aos 23 meses. Este estudo pediátrico envolveu 6 388 participantes dos 6 meses aos 5 anos de idade que receberam pelo menos uma dose de Spikevax (n=4 791) ou placebo (n=1 597). As características demográficas eram semelhantes entre os participantes que receberam Spikevax e os que receberam placebo.

Neste estudo clínico, as reações adversas nos participantes dos 6 meses aos 23 meses de idade após a administração do esquema de vacinação primário foram irritabilidade/choro (81,5%), dor no local da injeção (56,2%), sonolência (51,1%), perda de apetite (45,7%), febre (21,8%), tumefação no local da injeção (18,4%), eritema no local da injeção (17,9%) e inchaço/sensibilidade axilar (12,2%).

As reações adversas nos participantes dos 24 meses aos 36 meses de idade após a administração do esquema de vacinação primário foram dor no local da injeção (76,8%), irritabilidade/choro (71,0%), sonolência (49,7%), perda de apetite (42,4%), febre (26,1%), eritema no local da injeção (17,9%), tumefação no local da injeção (15,7%) e inchaço/sensibilidade axilar (11,5%).

As reações adversas nos participantes dos 37 meses aos 5 anos de idade após a administração do esquema de vacinação primário foram dor no local da injeção (83,8%), fadiga (61,9%), cefaleia (22,9%), mialgia (22,1%), febre (20,9%), calafrios (16,8%), náuseas/vômitos (15,2%), inchaço/sensibilidade axilar (14,3%), artralgia (12,8%), eritema no local da injeção (9,5%) e tumefação no local da injeção (8,2%).

Lista tabelar das reações adversas

O perfil de segurança apresentado abaixo baseia-se em dados gerados em vários estudos clínicos controlados por placebo:

- 30 351 adultos com ≥ 18 anos de idade
- 3 726 adolescentes dos 12 anos aos 17 anos de idade
- 4 002 crianças dos 6 anos aos 11 anos de idade
- 6 388 crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade
- e experiência pós-comercialização

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

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

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

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

Raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)

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

Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade (Tabela 4).

Tabela 4: Reações adversas dos estudos clínicos e experiência pós-autorização de Spikevax (original) em crianças e em indivíduos com idade igual ou superior a 6 meses

Classes de sistemas de órgãos do MedDRA	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Linfadenopatia*
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Apetite diminuído†

Classes de sistemas de órgãos do MedDRA	Frequência	Reações adversas
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Irritabilidade/choro†
Doenças do sistema imunitário	Desconhecida	Anafilaxia Hipersensibilidade
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia Sonolência†
	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
	Pouco frequentes	Urticária¶
	Desconhecida	Eritema multiforme Urticária mecânica
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Mialgia Artralgia
Doenças do sistema reprodutor e da mama	Desconhecida	Fluxo menstrual abundante#
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor no local da injeção Fadiga Calafrios 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♥
	Desconhecida	Tumefação extensa de membro vacinado

* 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).

† Observado na população pediátrica (de 6 meses a 5 anos de idade).

‡ Durante o período de seguimento de segurança, foi comunicada paralisia facial periférica aguda em três participantes do grupo da Spikevax (original) 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 (6 anos aos 11 anos de idade): 0,2% no grupo da Spikevax (original) e 0% no grupo do placebo.

¶ Observou-se a ocorrência de urticária com início agudo (dentro de poucos dias após a vacinação) ou com início retardado (até aproximadamente duas semanas após a vacinação).

#A maioria dos casos parece ser de natureza não grave e temporária.

♣ 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 antecedentes 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 (original) e eram seropositivos para o SARS-CoV-2 no início do estudo foram comparáveis aos dos indivíduos seronegativos para o SARS-CoV-2 no início do estudo.

Adultos (dose de reforço)

A segurança, reatogenicidade e imunogenicidade de uma dose de reforço da Spikevax (original) 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 (original). 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.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (dose de reforço)

A segurança, reatogenicidade e imunogenicidade de uma dose de reforço com Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 estão a ser avaliadas num estudo aberto de Fase 2/3 em curso, em participantes com idade igual ou superior a 18 anos (mRNA-1273-P205). Neste estudo, 437 participantes receberam a dose de reforço com Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 microgramas) e 377 participantes receberam a dose de reforço com Spikevax (original) (50 microgramas).

A Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 apresentou um perfil de reatogenicidade similar ao da dose de reforço com Spikevax (original) administrada como segunda dose de reforço. A frequência de reações adversas após imunização com Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 também foi similar ou inferior em relação à primeira dose de reforço com Spikevax (original) (50 microgramas) e em relação à segunda dose do esquema de vacinação primário com Spikevax (original) (100 microgramas). O perfil de segurança de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (mediana do período de seguimento de 113 dias) revelou-se similar ao perfil de segurança de Spikevax (original) (mediana do período de seguimento de 127 dias).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (dose de reforço)

A segurança, reatogenicidade e imunogenicidade de uma dose de reforço com Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 estão a ser avaliadas num estudo aberto de Fase 2/3 em curso, em participantes com idade igual ou superior a 18 anos de idade (mRNA-1273-P205). Neste estudo, 511 participantes receberam a dose de reforço com Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgramas) e 376 participantes receberam a dose de reforço com Spikevax (original) (50 microgramas).

A Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 apresentou um perfil de reatogenicidade similar ao da dose de reforço com Spikevax (original) administrada como segunda dose de reforço.

Descrição de reações adversas selecionadas

Miocardite

O risco acrescido de miocardite após a vacinação com Spikevax (original) 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 (original). 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 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

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: vacinas, vacinas contra a COVID-19, código ATC: J07BN01

Mecanismo de ação

A Spikevax (elasomero) e Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (elasomero/imelasomero) contêm ambas 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. O mRNA com nucleósido modificado na vacina Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (elasomero/davesomero) encontra-se formulado em partículas lipídicas, o que permite que o mRNA com nucleósido modificado entre nas células hospedeiras para possibilitar a expressão do antígeno S do SARS-CoV-2. A vacina desencadeia uma resposta imunitária ao antígeno S, que protege contra a COVID-19.

Eficácia clínica

Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 18 anos de idade – após a dose de reforço com Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (0,5 ml, 25 microgramas/25 microgramas)

A segurança, reatogenicidade e imunogenicidade de uma dose de reforço com Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 estão a ser avaliadas num estudo aberto de Fase 2/3 em curso, em participantes com idade igual ou superior a 18 anos de idade (mRNA-1273-P205). Neste estudo, 511 participantes receberam a dose de reforço com Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 50 microgramas e 376 participantes receberam a dose de reforço com Spikevax (original) 50 microgramas.

O estudo P205 Parte H avaliou a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 quando administrada como uma segunda dose de reforço a adultos que tinham anteriormente recebido 2 doses de Spikevax (original) (100 microgramas) como um esquema de vacinação primário e uma dose de reforço com Spikevax (original) (50 microgramas). Em P205 Parte F, os participantes do estudo receberam Spikevax (original) (50 microgramas) como uma segunda dose de reforço e o grupo da Parte F serve como um grupo comparador não contemporâneo dentro do estudo em relação ao grupo de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

Neste estudo, a análise de imunogenicidade primária foi baseada no conjunto de imunogenicidade primária que inclui participantes sem evidência de infeção por SARS-CoV-2 no início do estudo (pré-reforço). Na análise primária, o título médio geométrico (TMG) observado (IC de 95%) pré-reforço foi de 87,9 (72,2; 107,1) e aumentou para 2324,6 (1921,2; 2812,7) 28 dias após a dose de reforço com Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. O RMG no dia 29 para a dose de reforço com Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 50 microgramas versus a dose de reforço com Spikevax (original) 50 microgramas foi de 6,29 (5,27; 7,51), satisfazendo o critério pré-especificado de superioridade (limite inferior do IC >1).

O TMG de anticorpos neutralizantes estimado (IC de 95%) contra Omicron, BA.4/BA.5 ajustado para o título pré-reforço e em função do grupo etário foi de 2747,3 (2399,2; 3145,9) e 436,7 (389,1; 490,0) 28 dias após as doses de reforço com Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 e Spikevax (original), respetivamente, e o RMG (IC de 95%) foi de 6,29 (5,27; 7,51), que cumpriu o critério pré-especificado de não inferioridade (limite inferior do IC >0,667).

Imunogenicidade em adultos – após a dose de reforço com Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 microgramas/25 microgramas)

A segurança, reatogenicidade e imunogenicidade de uma dose de reforço com Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 estão a ser avaliadas num estudo aberto de Fase 2/3 em curso, em participantes com idade igual ou superior a 18 anos (mRNA-1273-P205). Neste estudo, 437 participantes receberam a dose de reforço com Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 microgramas e 377 participantes receberam a dose de reforço com Spikevax (original) 50 microgramas.

O estudo P205 Parte G avaliou a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 quando administrada como segunda dose de reforço a adultos que tinham anteriormente recebido 2 doses de Spikevax (original) (100 microgramas) como esquema de vacinação primário e uma dose de reforço com Spikevax (original) (50 microgramas) pelo menos 3 meses antes da inclusão no estudo. Em P205 Parte F, os participantes do estudo receberam Spikevax (original) (50 microgramas) como segunda dose de reforço e o grupo da Parte G serve como grupo comparador não contemporâneo dentro do estudo em relação ao grupo de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

Neste estudo, a análise de imunogenicidade principal foi baseada no conjunto de imunogenicidade principal que inclui participantes sem evidência de infeção por SARS-CoV-2 no início do estudo (pré-reforço). Na análise principal, o título médio geométrico (TMG) estimado de anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2 original e o IC de 95% correspondente foi de 6422,3 (5990,1; 6885,7) e 5286,6

(4887,1; 5 718,9) 28 dias após as doses de reforço com Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 e Spikevax (original), respetivamente. Estes TMG representam o rácio entre a resposta de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 *versus* Spikevax (original) contra a estirpe ancestral de SARS-CoV-2 (D614G). O RMG (IC de 97,5%) foi de 1,22 (1,08; 1,37) satisfazendo o critério pré-especificado de não inferioridade (limite inferior do IC de 97,5% \geq 0,67).

O TMG de anticorpos neutralizantes estimado ao Dia 29 contra Omicron, BA.1 foi de 2479,9 (2264,5; 2715,8) e 1421,2 (1283,0; 1574,4) nos grupos de reforço com Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 e Spikevax (original), respetivamente, e o RMG (IC de 97,5%) foi de 1,75 (1,49; 2,04), que cumpriu o critério de superioridade pré especificado (limite inferior do IC $>$ 1).

Persistência de anticorpos três meses após a vacinação com a dose de reforço Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 contra a COVID-19

Os participantes no estudo P205 Parte G foram sequencialmente inscritos para receber a Spikevax (original) de 50 microgramas (n=376) ou a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n=437) como segundas doses de reforço. Em participantes sem qualquer incidência de SARS-CoV-2 pré-reforço, a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 registou títulos de anticorpos neutralizantes de Omicron-BA.1 (TMG observado) que foram significativamente mais elevados (964,4 [834,4; 1114,7]) do que os registados com a Spikevax (original) (624,2 [533,1; 730,9]) e registou títulos similares entre as doses de reforço contra a estirpe ancestral de SARS-CoV-2 após um período de três meses.

Eficácia clínica em adultos

O estudo em adultos foi um estudo clínico de Fase 3, aleatorizado, controlado com 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 antecedentes conhecidos 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 (original). 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 (original).

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 segundo o protocolo ou PPS) incluiu 28 207 participantes que receberam a Spikevax (original) (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 5.

Tabela 5: Análise da eficácia da vacina: COVID-19 confirmada# independentemente da gravidade, iniciada 14 dias após a 2.ª dose - PPS

Grupo etário (anos)	Spikevax (original)			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 ($\leq 93\%$ com ar ambiente).

A eficácia da Spikevax (original) para a prevenção da COVID-19, independentemente de infeção anterior por SARS-CoV-2 (determinada por serologia no início do estudo e teste de amostras de zaragatoas nasofaríngeas), a partir de 14 dias após a Dose 2 foi de 93,6% (IC 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.

Imunogenicidade em adultos – após a dose de reforço (0,25 ml, 50 microgramas)

A segurança, reatogenicidade e imunogenicidade de uma dose de reforço da Spikevax (original) são avaliadas num estudo atualmente a decorrer de Fase 2, aleatorizado, ocultado para observadores, controlado com 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 (original). 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 do esquema de vacinação primário. Uma única dose de reforço (0,25 ml, 50 microgramas)

demonstrou resultar num aumento multiplicativo da média geométrica (AMMG) de 12,99 (IC de 95%: 11,04; 15,29) nos anticorpos neutralizantes a partir do nível pré-reforço, comparativamente a 28 dias após a dose de reforço. O AMMG dos anticorpos neutralizantes foi de 1,53 (IC de 95%: 1,32; 1,77) quando comparada 28 dias após a dose 2 (esquema de vacinação primário) 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

A segurança e a imunogenicidade de um reforço heterólogo com a Spikevax (original) foram estudadas num estudo 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 (original) 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 de imunogenicidade 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 (original) 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 (original) (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 (AMMG = 17,28; IC de 95%: 14,38; 20,77; n=295).

Eficácia clínica em adolescentes dos 12 anos aos 17 anos de idade

O estudo em adolescentes é um estudo clínico de Fase 2/3, aleatorizado, controlado com placebo, sob ocultação para os observadores (NCT04649151), que está a decorrer para avaliar a segurança, a reatogenicidade e a eficácia de Spikevax (original) 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 3732 participantes foi aleatorizado segundo um rácio 2:1 para receber 2 doses de Spikevax (original) ou de placebo em solução salina com 1 mês de intervalo.

Foi efetuada uma análise secundária da eficácia em 3181 participantes que recebiam 2 doses de Spikevax (original) (n=2139) ou de placebo (n=1042) e que eram negativos para o SARS-CoV-2 no início do estudo no conjunto segundo o protocolo. Entre os participantes que receberam Spikevax (original) 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 (original) e 4 casos de COVID-19 sintomática no grupo do placebo.

Imunogenicidade em adolescentes dos 12 anos aos 17 anos de idade – após a vacinação primária com Spikevax

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 segundo o protocolo de adolescentes dos 12 anos aos 17 anos (n=340) no estudo de adolescentes e em participantes entre os 18 e os 25 anos (n=296) no estudo em adultos. Os participantes não tinham evidências virológicas ou imunológicas de infecção anterior pelo SARS-CoV-2 no início do estudo. O rácio da média geométrica (RMG) dos títulos de anticorpos neutralizantes nos adolescentes dos 12 anos 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.

Imunogenicidade em adolescentes dos 12 anos aos 17 anos de idade – após a dose de reforço com Spikevax (original)

O objetivo de imunogenicidade primário da fase com dose de reforço deste estudo foi inferir a eficácia da dose de reforço em participantes entre os 12 e os 17 anos de idade comparando as respostas imunitárias pós-reforço (Dia 29) com as obtidas após a segunda dose do esquema de vacinação primário (Dia 57) em jovens adultos (idade entre os 18 e os 25 anos) no estudo com adultos. A eficácia da dose de reforço de 50 microgramas de Spikevax é inferida se as respostas imunitárias pós-dose de reforço (média geométrica da concentração [MGC] de anticorpos neutralizantes e taxa de resposta serológica [TRS]) cumprirem os critérios de não-inferioridade pré-especificados (tanto para MGC como para TRS) em comparação com as medidas após a conclusão do esquema de vacinação primário com 100 microgramas de Spikevax entre um subconjunto de jovens adultos (idade entre os 18 e os 25 anos) no estudo principal de eficácia em adultos.

Numa fase em regime aberto deste estudo, os participantes com idade entre os 12 e os 17 anos receberam uma única dose de reforço pelo menos 5 meses após a conclusão do esquema de vacinação primário (duas doses com 1 mês de intervalo). A população da análise de imunogenicidade primária incluiu 257 participantes com a dose de reforço neste estudo e um subconjunto aleatório de 295 participantes do estudo com jovens adultos (idades entre os ≥ 18 e os ≤ 25 anos) que completaram anteriormente o esquema de vacinação primário de duas doses de Spikevax com um mês de intervalo. Ambos os grupos de participantes incluídos na população analisada não tinham evidências serológicas ou virológicas da infecção por SARS-CoV-2 antes da primeira dose do esquema de vacinação primário e antes da dose de reforço, respetivamente.

O RMG da dose de reforço da MGC no Dia 29 após a dose de reforço nos participantes adolescentes foi comparado com o dos jovens adultos: a MGC no Dia 57 foi de 5,1 (IC de 95%: 4,5; 5,8), cumprindo os critérios de não-inferioridade (ou seja, limite inferior do IC de 95% > 0,667 (1/1,5); estimativa pontual $\geq 0,8$); a diferença da TRS foi de 0,7% (IC de 95%: 0,8; 2,4), cumprindo os critérios de não-inferioridade (limite inferior dos 95% da diferença da TRS > -10%).

Nos 257 participantes, a MGC de anticorpos neutralizantes pré-dose de reforço (Dia 1 pós-dose de reforço) foi de 400,4 (IC de 95%: 370,0; 433,4); no Dia 29 pós-dose de reforço, a MGC foi de 7172,0 (IC de 95%: 6610,4; 7781,4). A MGC no Dia 29 pós-dose de reforço aumentou aproximadamente

18 vezes em relação à MGC pré-dose de reforço, demonstrando a potência da dose de reforço nos participantes adolescentes. A TRS foi de 100 (IC de 95%: 98,6; 100,0).

Os critérios de sucesso pré-especificados para o objetivo de imunogenicidade primário foram cumpridos, assim permitindo a inferência da eficácia da vacina a partir do estudo com adultos.

Eficácia clínica em crianças dos 6 anos aos 11 anos de idade

O estudo pediátrico consiste num estudo 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 (original) em crianças dos 6 anos 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 4011 participantes foi aleatorizado numa proporção de 3:1 para receber 2 doses de Spikevax (original) 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 3497 participantes que receberam duas doses (0,25 ml nos meses 0 e 1) da Spikevax (original) (n=2644) 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 (original) 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 (original) e quatro casos de COVID-19 (0,5%) no grupo do placebo.

Imunogenicidade em crianças dos 6 anos 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 idades entre os 6 anos e os 11 anos (n=319) no estudo pediátrico e em participantes com idades entre os 18 anos e os 25 anos (n=295) no estudo em adultos. Os participantes não tinham evidências imunológicas ou virológicas de infeção anterior pelo SARS-CoV-2 no início do estudo. Os RMG dos títulos de anticorpos neutralizantes em crianças dos 6 anos aos 11 anos de idade comparados com os dos participantes dos 18 anos aos 25 anos de idade foi de 1,239 (IC de 95%: 1,072; 1,432). A diferença na taxa de respostas serológicas foi de 0,1% (IC de 95%: -1,9; 2,1). Os critérios de não inferioridade (limite inferior do IC de 95% do RMG > 0,67 e limite inferior do IC de 95% da diferença na taxa de respostas serológicas > -10%) foram cumpridos.

Imunogenicidade em crianças dos 6 anos aos 11 anos de idade - após dose de reforço com Spikevax (original)

O objetivo de imunogenicidade primário da fase com dose de reforço deste estudo foi inferir a eficácia da dose de reforço em participantes entre os 6 anos e os 11 anos de idade comparando as respostas imunitárias pós-reforço (Dia 29) com as obtidas após a segunda dose do esquema de vacinação primário (Dia 57) em jovens adultos (idade entre os 18 e os 25 anos) nesse estudo, que demonstrou uma eficácia de 93%. A eficácia da dose de reforço de 25 microgramas de Spikevax é inferida se as respostas imunitárias pós-dose de reforço (média geométrica da concentração [MGC] de anticorpos neutralizantes e taxa de resposta serológica [TRS]) cumprirem os critérios de não-inferioridade pré-especificados (tanto para MGC como para TRS) em comparação com as medidas após a conclusão do esquema de vacinação primário com 100 microgramas de Spikevax entre um subconjunto de jovens adultos (idade entre os 18 e os 25 anos) no estudo principal de eficácia em adultos

Numa fase em regime aberto deste estudo, os participantes com idade entre os 6 anos e os 11 anos receberam uma única dose de reforço pelo menos 6 meses após a conclusão do esquema de vacinação primário (duas doses com 1 mês de intervalo). A população da análise de imunogenicidade primária incluiu 95 participantes com idade entre os 6 anos e os 11 anos que receberam a dose de reforço e um subconjunto aleatório de 295 participantes do estudo com jovens adultos que receberam duas doses de Spikevax com um mês de intervalo. Ambos os grupos de participantes incluídos na população analisada não tinham evidências serológicas ou virológicas da infecção por SARS-CoV-2 antes da primeira dose do esquema de vacinação primário e antes da dose de reforço, respetivamente.

Nos 95 participantes, no Dia 29 após a dose de reforço, a MCG foi de 5847,5 (IC de 95%: 4999,6; 6839,1). A TRS foi de 100 (IC de 95% CI: 95,9; 100,0). Os níveis séricos de anticorpos neutralizantes em crianças dos 6 anos aos 11 anos de idade no subconjunto da imunogenicidade segundo o protocolo com estado SARS-CoV-2 negativo pré-dose de reforço e a comparação com os de jovem adultos (18 anos a 25 anos de idade) foram estudados. O RMG da dose de reforço da MGC no Dia 29 após a dose de reforço nos participantes adolescentes foi comparado com o dos jovens adultos: a MGC no Dia 57 foi de 4,2 (IC de 95%: 3,5; 5,0), cumprindo os critérios de não-inferioridade (ou seja, limite inferior do IC de 95% > 0,667); a diferença da TRS foi de 0,7% (IC de 95%: 3,5; 2,4), cumprindo os critérios de não-inferioridade (limite inferior dos 95% da diferença da TRS > -10%).

Os critérios de sucesso pré-especificados para o objetivo de imunogenicidade primário foram cumpridos, permitindo assim a inferência da eficácia da vacina a partir do estudo com adultos. A rápida resposta de memória evidente no período de 4 semanas após a dose de reforço demonstra a robustez da preparação induzida pelo esquema de vacinação primário de Spikevax.

Anticorpos neutralizantes contra a variante B.1.617.2 (Delta) em crianças dos 6 anos 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 anos aos 11 anos de idade, o GMFR desde o início do estudo até ao Dia 57 foi de 81,77 (IC de 95%: 70,38; 95,00) para a variante Delta (determinado pelo PsVNA). Além disso, 99,3% das crianças satisfizeram a definição de resposta serológica.

Eficácia clínica em crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade

Está em curso um estudo clínico de Fase 2/3 que foi realizado para avaliar a segurança, a tolerância, a reatogenicidade e a eficácia da Spikevax em crianças saudáveis dos 6 meses aos 11 anos de idade. O estudo incluiu crianças em 3 grupos etários: dos 6 anos aos 11 anos, dos 2 anos aos 5 anos e dos 6 meses aos 23 meses.

Uma análise da eficácia descritiva para avaliar os casos confirmados de COVID-19 acumulados até à data de fecho dos dados de 21 de fevereiro de 2022 foi realizada em 5476 participantes dos 6 meses aos 5 anos de idade que receberam duas doses (nos meses 0 e 1) da Spikevax (n=4105) ou do placebo (n=1371) e tinham um estado negativo inicial de SARS-CoV-2 (designado de grupo de eficácia segundo o protocolo). Não existiam diferenças significativas a nível de características demográficas entre os doentes que receberam Spikevax e os que receberam placebo.

A mediana do seguimento de eficácia após a administração da Dose 2 foi de 71 dias para participantes dos 2 meses aos 5 anos de idade e de 68 dias para participantes dos 6 meses aos 23 meses.

A eficácia da vacina neste estudo foi observada no período em que a variante B.1.1.529 (Omicron) era a variante predominante em circulação.

A eficácia da vacina na Parte 2 no grupo de eficácia segundo o protocolo para casos de COVID-19 14 dias ou mais após a dose 2, considerando a “definição de caso de COVID-19 P301” (ou seja, a definição adotada no estudo principal de eficácia em adultos) foi de 46,4% (IC de 95%: 19,8; 63,8)

para as crianças dos 2 anos aos 5 anos de idade e 31,5% (IC de 95%: -27,7; 62,0) para as crianças dos 6 meses aos 23 meses de idade.

Imunogenicidade em crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade

Nas crianças dos 2 anos aos 5 anos de idade, a comparação das respostas a nível de anticorpos neutralizantes no Dia 57 neste subconjunto de imunogenicidade segundo o protocolo na Parte 2 (n = 264; 25 microgramas) com as dos jovens adultos (n = 295; 100 microgramas) demonstrou um RMG de 1,014 (IC de 95%: 0,881; 1,167), cumprindo os critérios de não inferioridade (ou seja, limite inferior do IC de 95% do RMG $\geq 0,67$; estimativa pontual $\geq 0,8$). O aumento multiplicativo da média geométrica (AMMG) entre o início do estudo e o Dia 57 para estas crianças foi de 183,3 (IC de 95%: 164,03; 204,91). A diferença nas taxas de resposta serológica entre as crianças e os jovens adultos foi de -0,4% (IC de 95%: -2,7%; 1,5%), cumprindo também os critérios de não inferioridade (limite inferior do IC de 95% da diferença nas taxas de respostas serológicas $> -10\%$).

Para bebés e crianças pequenas dos 6 meses aos 23 meses de idade, a comparação das respostas a nível de anticorpos neutralizantes no Dia 57 neste subconjunto de imunogenicidade segundo o protocolo na Parte 2 (n = 230; 25 microgramas) com as dos jovens adultos (n = 295; 100 microgramas) demonstrou um RMG de 1,280 (IC de 95%: 1,115; 1,470), cumprindo os critérios de não inferioridade (ou seja, limite inferior do IC de 95% do RMG $\geq 0,67$; estimativa pontual $\geq 0,8$). A diferença nas taxas de respostas serológicas entre os bebés/crianças pequenas e os jovens adultos foi de 0,7% (IC de 95%: -1,0%; 2,5%), cumprindo também os critérios de não inferioridade (limite inferior do IC de 95% da diferença da taxa de respostas serológicas $> -10\%$).

Da mesma forma, os critérios de sucesso predefinidos para o objetivo de imunogenicidade primário foram cumpridos em ambos os grupos etários, sendo possível inferir a eficácia da dose de 25 microgramas tanto em crianças dos 2 anos aos 5 anos de idade como em bebés e crianças pequenas dos 6 meses aos 23 meses de idade (Tabelas 6 e 7).

Tabela 6. Resumo do rácio da média geométrica da concentração (MGC) e da taxa de respostas serológicas – comparação dos participantes dos 6 meses aos 23 meses de idade com os participantes dos 18 anos aos 25 anos de idade – grupo de imunogenicidade segundo o protocolo

		Dos 6 meses aos 23 meses n=230	Dos 18 anos aos 25 anos n=291	Dos 6 meses aos 23 meses/ Dos 18 anos aos 25 anos	
Ensaio	Ponto temporal	MGC (IC de 95%)*	MGC (IC de 95%)*	Rácio da MGC (IC de 95%) ^a	Objetivo de não inferioridade cumprido (S/N) ^b
Ensaio de neutralização de SARS-CoV-2 ^c	28 dias após a Dose 2	1 780,7 (1 606,4; 1973,8)	1 390,8 (1 269,1; 1524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	S
		Respostas serológicas % (IC de 95%)^d	Respostas serológicas % (IC de 95%)^d	Diferença na taxa de respostas serológicas % (IC de 95%)^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

MGC = média geométrica da concentração

n = número de participantes sem dados em falta no início do estudo e no Dia 57

* Os valores de anticorpos comunicados inferiores ao limite inferior de quantificação (LLOQ) são substituídos por 0,5 x LLOQ. Os valores superiores ao limite superior de quantificação (ULOQ) são substituídos pelo ULOQ se os valores reais não estiverem disponíveis.

^a Os níveis de anticorpos com transformação logarítmica são analisados recorrendo a um modelo de análise de covariância (ANCOVA) com a variável grupo (participantes dos 6 meses aos 5 anos de

idade e jovens adultos) como efeito fixo. As médias dos mínimos quadrados, a diferença das médias dos mínimos quadrados e o IC de 95% resultantes são revertidos para a escala original, para apresentação.

^b É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral do rácio da MGC for superior a 0,67, com uma estimativa pontual > 0,8, e se o limite inferior do IC de 95% bilateral da diferença da taxa de respostas serológicas for superior a -10%, com uma estimativa pontual > -5%.

^c As médias geométricas das concentrações (MGC) finais de anticorpos em UA/ml foram determinadas através do ensaio de microneutralização do SARS-CoV-2.

^d A resposta serológica devida à vacinação específica da concentração de anticorpos neutralizantes de RVP do SARS-CoV-2 ao nível do participante é definida no protocolo como uma alteração do LLOQ para um valor igual ou superior a 4 x LLOQ ou, no mínimo, uma quadruplicação do valor se o valor no início do estudo for igual ou superior ao LLOQ. O IC de 95% da resposta serológica é calculado através do método de Clopper-Pearson.

^e A diferença no IC de 95% da taxa de respostas serológicas é calculada através dos limites de confiança de Miettinen-Nurminen.

Tabela 7. Resumo do rácio da média geométrica da concentração (MGC) e da taxa de respostas serológicas – comparação dos participantes dos 2 anos aos 5 anos de idade com os participantes dos 18 anos aos 25 anos de idade – grupo de imunogenicidade segundo o protocolo

		Dos 2 anos aos 5 anos n=264	Dos 18 anos aos 25 anos n=291	Dos 2 anos aos 5 anos/ Dos 18 anos aos 25 anos	
Ensaio	Ponto temporal	MGC (IC de 95%)*	MGC (IC de 95%)*	Rácio da MGC (IC de 95%) ^a	Objetivo de não inferioridade cumprido (S/N) ^b
Ensaio de neutralização de SARS-CoV-2 ^c	28 dias após a Dose 2	1 410,0 (1273,8; 1560,8)	1 390,8 (1262,5; 1532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	S
		Respostas serológicas % (IC de 95%)^d	Respostas serológicas % (IC de 95%)^d	Diferença na taxa de respostas serológicas % (IC de 95%)^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

MGC = média geométrica da concentração

n = número de participantes sem dados em falta no início do estudo e no Dia 57

* Os valores de anticorpos comunicados inferiores ao limite inferior de quantificação (LLOQ) são substituídos por 0,5 x LLOQ. Os valores superiores ao limite inferior de quantificação (ULOQ) são substituídos pelo ULOQ se os valores reais não estiverem disponíveis.

^a Os níveis de anticorpos com transformação logarítmica são analisados recorrendo a um modelo de análise de covariância (ANCOVA) com a variável grupo (participantes dos 6 meses aos 5 anos de idade e jovens adultos) como efeito fixo. As médias dos mínimos quadrados, a diferença das médias dos mínimos quadrados e o IC de 95% resultantes são revertidos para a escala original, para apresentação.

^b É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 95% bilateral do rácio da MGC for superior a 0,67, com uma estimativa pontual > 0,8, e se o limite inferior do IC de 95% bilateral da diferença da taxa de respostas serológicas for superior a -10%, com uma estimativa pontual > -5%.

^c As médias geométricas das concentrações (MGC) finais de anticorpos em UA/ml foram determinadas através do ensaio de microneutralização do SARS-CoV-2.

^d A resposta serológica devida à vacinação específica da concentração de anticorpos neutralizantes de RVP do SARS-CoV-2 ao nível do participante é definida no protocolo como uma alteração do LLOQ para um valor igual ou superior a 4 x LLOQ ou, no mínimo, uma quadruplicação do valor se o valor no

início do estudo for igual ou superior ao LLOQ. O IC de 95% da resposta serológica é calculado através do método de Clopper-Pearson.

^e A diferença no IC de 95% da taxa de respostas serológicas é calculada através dos limites de confiança de Miettinen-Nurminen.

Idosos

A Spikevax (original) foi avaliada em indivíduos com idade igual ou superior a 6 meses, incluindo 3768 participantes com 65 ou mais anos de idade. A eficácia da Spikevax (original) 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 (original) 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 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 (original) 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 (original).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

SM-102 (heptadecan-9-il 8-{(2-hidroxiethyl)[6-oxo-6-(undeciloxy)hexil]amino} octanoato)
Colesterol
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)
1,2-dimiristoil-rac-glicero-3 metoxipoliethileno-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 multidose não aberto (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgramas/50 microgramas)/ml dispersão injetável)

9 meses entre -50°C e -15°C.

Dentro do período de 9 meses, após remoção do congelador, o frasco de vacina não aberto pode ser conservado refrigerado entre 2°C e 8°C, protegido da luz, por um período máximo de 30 dias. Dentro deste período, pode ser utilizado um máximo de 12 horas para o transporte entre 2°C e 8°C (ver secção 6.4).

A estabilidade química e física também foi demonstrada para frascos de vacinas não abertos quando conservados durante 12 meses entre -50°C e -15°C, **desde que, uma vez descongelados e conservados entre 2°C e 8°C**, protegidos da luz, **os frascos não abertos sejam usados num prazo máximo de 14 dias** (em vez de 30 dias, quando conservados entre -50°C e -15°C durante 9 meses), mas sem exceder um tempo de conservação total de 12 meses.

Uma vez 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.

Frascos para injetáveis multidose perfurados (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgramas/50 microgramas)/ml dispersão injetável)

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 ou 14 dias, respetivamente, entre 2°C e 8°C e incluindo 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.

Frasco para injetáveis unidose não aberto (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgramas/25 microgramas dispersão injetável)

9 meses entre -50°C e -15°C.

Dentro do período de 9 meses, após remoção do congelador, os frascos para injetáveis unidose podem ser conservados refrigerados entre 2°C e 8°C, protegidos da luz, por um período máximo de 30 dias. Dentro deste período, os frascos para injetáveis unidose podem ser utilizados um máximo de 12 horas para o transporte entre 2°C e 8°C (ver secção 6.4).

A estabilidade química e física também foi demonstrada para os frascos para injetáveis unidose não abertos quando conservados durante 12 meses entre -50°C e -15°C, **desde que, uma vez descongelados e conservados entre 2°C e 8°C**, protegidos da luz, **os frascos para injetáveis unidose sejam usados num prazo máximo de 14 dias** (em vez de 30 dias, quando conservados entre -50°C e -15°C durante 9 meses), mas sem exceder um tempo de conservação total de 12 meses.

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

Os frascos para injetáveis unidose podem ser conservados entre 8°C e 25°C por um período máximo de 24 horas após terem sido retirados das condições de refrigeração.

(Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5
25 microgramas/25 microgramas dispersão injetável em seringa pré-cheia)

9 meses entre -50°C e -15°C.

Dentro do período de 9 meses, após remoção do congelador, as seringas pré-cheias podem ser conservadas refrigeradas entre 2°C e 8°C, protegidas da luz, por um período máximo de 30 dias (ver secção 6.4).

A estabilidade química e física também foi demonstrada para as seringas pré-cheias não abertas quando conservadas durante 12 meses entre -50°C e -15°C, **desde que, uma vez descongeladas e conservadas entre 2°C e 8°C**, protegidas da luz, **as seringas pré-cheias sejam usadas num prazo máximo de 14 dias** (em vez de 30 dias, quando conservados entre -50°C e -15°C durante 9 meses), mas sem exceder um tempo de conservação total de 12 meses.

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

As seringas pré-cheias podem ser conservadas entre 8°C e 25°C por um período máximo de 24 horas após terem sido retiradas das condições de refrigeração.

6.4 Precauções especiais de conservação

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgramas/50 microgramas)/ml dispersão injetável (frascos para injetáveis multidose)

Conservar no congelador entre -50°C e -15°C.

Conservar o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação após descongelação, ver secção 6.3.

Condições de conservação do frasco para injetáveis multidose após a primeira abertura, ver secção 6.3.

Transporte de frascos para injetáveis multidose 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 respetivamente de 30 dias ou 14 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.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgramas/25 microgramas dispersão injetável (frascos para injetáveis unidose)

Conservar no congelador entre -50°C e -15°C.

Conservar o frasco para injetáveis unidose dentro da embalagem exterior para proteger da luz. Condições de conservação após descongelação, ver secção 6.3.

Transporte de frascos para injetáveis unidose 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 unidose descongelados no estado líquido entre 2°C e 8°C (dentro do prazo de validade de 30 dias ou 14 dias, respetivamente, entre 2°C e 8°C). Uma vez descongelados e transportados no estado líquido entre 2°C e 8°C, os frascos para injetáveis unidose não devem voltar a ser congelados e devem ser conservados entre 2°C e 8°C até à sua utilização.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgramas/25 microgramas dispersão injetável em seringa pré-cheia

Conservar no congelador entre -50°C e -15°C.

Conservar a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz. Condições de conservação após descongelação, ver secção 6.3.

Transporte de seringas pré-cheias descongeladas 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 uma ou mais seringas pré-cheias descongeladas no estado líquido entre 2°C e 8°C (dentro do prazo de validade de 30 dias/14 dias entre 2°C e 8°C). Uma vez descongeladas e transportadas no estado líquido entre 2°C e 8°C, as seringas pré-cheias não devem voltar a ser congeladas e devem ser conservadas entre 2°C e 8°C até à sua utilização.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgramas/50 microgramas)/ml dispersão injetável (frascos para injetáveis multidose)

2,5 ml de dispersão em frasco para injetáveis multidose (vidro de tipo 1 ou vidro equivalente a tipo 1 ou polímero de olefina cíclica com revestimento com barreira interna) com uma rolha (borracha de clorobutilo) e cápsula de fecho de plástico de abertura fácil azul com selo (selo de alumínio).

Apresentação: 10 frascos para injetáveis multidose. Cada frasco para injetáveis contém 2,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgramas/25 microgramas dispersão injetável (frascos para injetáveis unidose)

0,5 ml de dispersão em frasco para injetáveis unidose (vidro de tipo 1 ou vidro equivalente a tipo 1) com uma rolha (borracha de clorobutilo) e cápsula de fecho de plástico de abertura fácil azul com selo (selo de alumínio).

Apresentação: 10 frascos para injetáveis unidose. Cada frasco para injetáveis contém 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (25 microgramas/25 microgramas) dispersão injetável em seringa pré-cheia

0,5 ml de dispersão em seringa pré-cheia (polímero de olefina cíclica) com êmbolo (borracha revestida a bromobutilo) e tampa de ponta (borracha de bromobutilo, sem agulha).

A seringa pré-cheia é embalada em 5 blisters transparentes contendo 2 seringas pré-cheias em cada blister.

Apresentação: 10 seringas pré-cheias. Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgramas/50 microgramas)/ml dispersão injetável (frascos para injetáveis multidose)

A vacina está pronta a utilizar uma vez descongelada.

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

Verifique se o frasco para injetáveis tem uma tampa de fecho de abertura fácil azul e se o nome do medicamento é Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Se o frasco para injetáveis tiver uma tampa de fecho de abertura fácil azul e o nome do medicamento for Spikevax 0,1 mg/ml ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, consulte o Resumo das Características do Medicamento dessa formulação.

Perfure a rolha, de preferência, num local diferente de cada vez.

Cada frasco para injetáveis multidose contém um excedente para garantir que é possível administrar 5 doses de 0,5 ml ou no máximo 10 doses de 0,25 ml, dependendo da idade do indivíduo.

Descongele cada frasco para injetáveis multidose antes da utilização seguindo as instruções abaixo (Tabela 8). Quando o frasco para injetáveis é descongelado no frigorífico, deixe o frasco para injetáveis à temperatura ambiente durante 15 minutos antes da administração.

Tabela 8. Instruções de descongelação dos frascos para injetáveis multidose antes da utilização

Configuração	Instruções de descongelação e duração			
	Temperatura de descongelação (no frigorífico)	Duração da descongelação	Temperatura de descongelação (à temperatura ambiente)	Duração da descongelação
Frasco para injetáveis multidose	2 – 8°C	2 horas e 30 minutos	15°C – 25°C	1 hora

Instruções após descongelação

Frasco para injetáveis não perfurado

Tempos máximos

30 dias

Frigorífico durante o prazo de validade de 12 meses
2°C a 8°C

24 horas

Conservação refrigerada até à temperatura ambiente
18°C a 25°C

OU

14 dias

Frigorífico durante o prazo de validade de 12 meses
2°C a 8°C

24 horas

Conservação refrigerada até à temperatura ambiente
18°C a 25°C

Após colheita da primeira dose

Tempo máximo

19 horas

Frigorífico ou temperatura ambiente

O frasco para injetáveis deve ser manido 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

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgramas/25 microgramas dispersão injetável (frascos para injetáveis unidose)

A vacina está pronta a utilizar uma vez descongelada.

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

Verifique se o frasco para injetáveis tem uma tampa de fecho de abertura fácil azul e se o nome do medicamento é Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Se o frasco para injetáveis tiver uma tampa de fecho de abertura fácil azul e o nome do medicamento for Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, consulte o Resumo das Características do Medicamento dessa formulação.

Descongele cada frasco para injetáveis unidose antes da utilização seguindo as instruções abaixo. Cada frasco para injetáveis unidose ou a embalagem exterior que contém 10 frascos para injetáveis podem ser descongelados no frigorífico ou à temperatura ambiente (Tabela 9).

Tabela 9. Instruções de descongelação dos frascos para injetáveis unidose e embalagens exteriores antes da utilização

Configuração	Instruções de descongelação e duração			
	Temperatura de descongelação (no frigorífico)	Duração da descongelação	Temperatura de descongelação (à temperatura ambiente)	Duração da descongelação
Frasco para injetáveis unidose	2°C a 8°C	45 minutos	15°C a 25°C	15 minutos
Embalagem exterior	2°C a 8°C	1 hora e 45 minutos	15°C a 25°C	45 minutos

Se os frascos para injetáveis forem descongelados a uma temperatura entre 2°C e 8°C, deixe cada frasco para injetáveis repousar à temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante aproximadamente 15 minutos antes de administrar.

Administração

A vacina tem de ser administrada por via intramuscular. O sítio preferido é o músculo deltoide da parte superior do braço. Não administrar esta vacina por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

Frascos para injetáveis multidose

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 medicamento.

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

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgramas/25 microgramas dispersão injetável em seringa pré-cheia

Não agitar ou diluir o conteúdo da seringa pré-cheia.

Cada seringa pré-cheia destina-se apenas a utilização única. A vacina está pronta a utilizar uma vez descongelada.

Pode ser administrada uma (1) dose de 0,5 ml de cada seringa pré-cheia.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 é fornecida numa seringa pré-cheia unidose (sem agulha) contendo 0,5 ml de mRNA (25 microgramas de elasomeran e 25 microgramas de davesomeran) e tem de ser descongelada antes da administração.

Descongele cada seringa pré-cheia antes da utilização seguindo as instruções abaixo. As seringas podem ser descongeladas nos blisters (cada blister contém 2 seringas pré-cheias) ou na embalagem exterior no frigorífico ou à temperatura ambiente (Tabela 10).

Tabela 10. Instruções de descongelação das seringas pré-cheias de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 e embalagens exteriores antes da utilização

Configuração	Instruções de descongelação e duração
--------------	---------------------------------------

	Temperatura de descongelação (no frigorífico) (°C)	Duração da descongelação (minutos)	Temperatura de descongelação (à temperatura ambiente) (°C)	Duração da descongelação (minutos)
Frasco para injetáveis unidose	2 – 8	55	15 – 25	45
Embalagem exterior	2 – 8	155	15 – 25	140

Verifique se o nome do medicamento na seringa pré-cheia é Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Se o nome do medicamento for Spikevax 50 microgramas ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, consulte o Resumo das Características do Medicamento dessa formulação.

Instruções de manuseamento das seringas pré-cheias de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

- Deixe cada seringa pré-cheia à temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante 15 minutos antes da administração.
- Não agitar.
- A seringa pré-cheia deve ser inspecionada visualmente em relação a partículas e descoloração antes da administração.
- A Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 é uma dispersão branca a esbranquiçada. Pode conter partículas brancas ou translúcidas relacionadas com o medicamento. Não administrar se a vacina estiver descolorada ou contiver outras partículas.
- As agulhas não estão incluídas nas embalagens exteriores de seringas pré-cheias.
- Utilize uma agulha estéril de tamanho adequado para injeção intramuscular (agulhas de calibre 21 ou mais finas).
- Remova a tampa da ponta da seringa rodando-a no sentido anti-horário.
- Fixe a agulha rodando-a no sentido horário até que a agulha encaixe firmemente na seringa.
- Destape a agulha quando estiver pronto para a administração.
- Administre a totalidade da dose por via intramuscular.

Eliminação

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

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/1/20/1507/006
EU/1/20/1507/009
EU/1/20/1507/010

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: 03 de outubro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

09/2023

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