

▼ 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 0,2 mg/ml dispersão injetável
Spikevax 0,1 mg/ml dispersão injetável
Spikevax 50 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 por dosagem e tipo de embalagem

Dosagem	Embalagem	Dose(s)	Composição por dose
Spikevax 0,2 mg/ml dispersão injetável	Frasco para injetáveis multidose (cápsula de fecho de abertura fácil vermelha)	Máximo de 10 doses de 0,5 ml cada	Uma dose (0,5 ml) contém 100 microgramas de elasomeroan, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) (encapsulado em nanopartículas lipídicas).
		Máximo de 20 doses de 0,25 ml cada	Uma dose (0,25 ml) contém 50 microgramas de elasomeroan, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) (encapsulado em nanopartículas lipídicas).
Spikevax 0,1 mg/ml dispersão injetável	Frasco para injetáveis multidose (cápsula de fecho de abertura fácil azul)	5 doses de 0,5 ml cada	Uma dose (0,5 ml) contém 50 microgramas de elasomeroan, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) (encapsulado em nanopartículas lipídicas).
		Máximo de 10 doses de 0,25 ml cada	Uma dose (0,25 ml) contém 25 microgramas de elasomeroan, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) (encapsulado em nanopartículas lipídicas).

Dosagem	Embalagem	Dose(s)	Composição por dose
Spikevax 50 microgramas dispersão injetável em seringa pré-cheia	Seringa pré- cheia	1 dose de 0,5 ml Apenas para utilização única. Não utilizar a seringa pré-cheia para administrar um volume parcial de 0,25 ml.	Uma dose (0,5 ml) contém 50 microgramas de elasomeroan, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) (encapsulado em nanopartículas lipídicas).

O elasomeroan 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).

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 a prevenção da COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 6 meses.

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Consulte a Tabela 2 para administração das diferentes dosagens e tipos de vacinação de Spikevax.

Tabela 2. Posologia de Spikevax para o esquema de vacinação primário, uma terceira dose para gravemente imunocomprometidos e doses de reforço

Concentração	Tipo de vacinação	Idade(s)	Dose	Recomendações
Spikevax 0,2 mg/ml dispersão injetável	Esquema de vacinação primário	Indivíduos com idade igual ou	2 (duas) doses (0,5 ml cada, contendo 100 microgramas de mRNA)	Recomenda-se que a segunda dose seja administrada 28 dias após a primeira dose

Concentração	Tipo de vacinação	Idade(s)	Dose	Recomendações
		superior a 12 anos		(ver secções 4.4 e 5.1).
		Crianças dos 6 anos aos 11 anos de idade	2 (duas) doses (0,25 ml cada, contendo 50 microgramas de mRNA, que é metade da dose primária para indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos)	
	Terceira dose em gravemente imunocomprometidos	Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos	1 (uma) dose de 0,5 ml, contendo 100 microgramas de mRNA	Poderá ser administrada uma terceira dose após um prazo de pelo menos 28 dias a contar da segunda dose (ver secções 4.8 e 5.1).
		Crianças dos 6 anos aos 11 anos de idade	1 (uma) dose de 0,25 ml, contendo 50 microgramas de mRNA	
	Dose de reforço	Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos	1 (uma) dose de 0,25 ml, contendo 50 microgramas mRNA	A Spikevax pode ser utilizada como reforço em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos 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, pelo menos 3 meses após terem completado o esquema de vacinação primário (ver secção 5.1).

Concentração	Tipo de vacinação	Idade(s)	Dose	Recomendações	
Spikevax 0,1 mg/ml dispersão injetável e Spikevax 50 microgramas dispersão injetável em seringa pré-cheia*	Esquema de vacinação primário†	Crianças dos 6 anos aos 11 anos de idade	2 (duas) doses (0,5 ml cada, contendo 50 microgramas de mRNA 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 meses aos 5 anos de idade	2 (duas) doses (0,25 ml cada, contendo 25 microgramas de mRNA cada, que é metade da dose primária para crianças dos 6 anos aos 11 anos de idade)*		
	Terceira dose em gravemente imunocomprometidos‡	Crianças dos 6 anos aos 11 anos de idade	1 (uma) dose de 0,5 ml cada, contendo 50 microgramas de mRNA	Poderá ser administrada uma terceira dose após um prazo de pelo menos 28 dias a contar da segunda dose (ver secção 4.8 e 5.1).	
		Crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade	1 (uma) dose de 0,25 ml, contendo 25 microgramas de mRNA*		
	Dose de reforço		Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos	1 (uma) dose de 0,5 ml, contendo 50 microgramas de mRNA	A Spikevax pode ser utilizada como reforço em indivíduos com idade igual ou superior a 6 anos 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 pelo menos 3 meses após terem completado o esquema de vacinação primário (ver secção 5.1).
			Crianças dos 6 anos aos 11 anos de idade	1 (uma) dose de 0,25 ml, contendo 25 microgramas de mRNA*	

* Não utilizar a seringa pré-cheia para administrar um volume parcial de 0,25 ml.

† Para o esquema de vacinação primário em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos, deve ser utilizado o frasco para injetáveis com a dosagem de 0,2 mg/ml.

‡ Para a terceira dose em indivíduos gravemente imunocomprometidos com idade igual ou superior a 12 anos, deve ser utilizado o frasco para injetáveis com a dosagem de 0,2 mg/ml.

População pediátrica

A segurança e eficácia da Spikevax 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 deve ser administrada por via intramuscular. O sítio preferido é o músculo deltoide da parte superior do braço ou, em bebês e crianças pequenas, na face anterolateral da coxa.

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 a observação atenta durante, pelo menos, 15 minutos após a vacinação. As doses subsequentes da vacina não devem ser administradas 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 no prazo de 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 e/ou especialistas para diagnosticar e tratar esta doença.

Reações associadas à ansiedade

Podem ocorrer reações associadas à ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas com stress, associadas à vacinação como resposta psicogénica à injeção por 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 estejam a receber terapêutica anticoagulante, ou que apresentem trombocitopenia ou qualquer distúrbio da coagulação (tais como hemofilia), visto poderem ocorrer hemorragias ou hematomas a seguir 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.

Duração da proteção

Desconhece-se a duração da proteção resultante da vacina, uma vez que ainda está a ser determinada por estudos clínicos em curso.

Limitações da 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 Spikevax 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

A Spikevax (incluindo formulações para variantes) pode ser concomitantemente administrada com as vacinas contra a gripe (dose normal e dose elevada) e com a vacina de subunidades para o herpes zóster (zona).

As vacinas injetáveis diferentes devem ser administradas em locais de injeção diferentes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma grande quantidade 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 embriofetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Spikevax pode ser utilizada durante a gravidez.

Amamentação

Não são esperados quaisquer efeitos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados, porque a exposição sistémica da mulher a amamentar à Spikevax é negligenciável. Os dados observacionais de mulheres que amamentaram após a vacinação não demonstraram um risco de efeitos adversos nos recém-nascidos/lactentes amamentados. Spikevax pode ser utilizada durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Adultos

A segurança da Spikevax foi avaliada num estudo clínico de Fase 3 em curso, aleatorizado, controlado com placebo e com 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 média etária da população era de 52 anos (intervalo 18-95); 22 831 (75,2%) dos participantes tinham entre 18 anos e 64 anos de idade 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/vômitos (23%), tumefação/sensibilidade axilar (19,8%), febre (15,5%), tumefação no local de injeção (14,7%) e vermelhidão (10%). De um modo geral, as reações adversas foram de intensidade leve 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 tumefação/sensibilidade axilar, fadiga, cefaleia, mialgia, artralgia, arrepios, 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 da Spikevax em adolescentes foram recolhidos num estudo clínico de Fase 2/3 em curso, aleatorizado, controlado com placebo, com ocultação para os observadores com múltiplas partes realizado nos EUA. A primeira porção do estudo envolveu 3726 participantes com idade entre os 12 e os 17 anos que receberam, pelo menos, uma dose de Spikevax (n=2486) ou placebo (n=1240) (NCT04649151). As características demográficas foram semelhantes entre os participantes 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%), tumefação/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 1 346 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 em crianças foram recolhidos num estudo clínico em curso de Fase 2/3, constituído por duas partes, aleatorizado, com ocultação para os observadores, 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. A Parte 2 consiste numa fase controlada com placebo para avaliar a segurança e incluiu 4 016 participantes dos 6 anos aos 11 anos de idade, que receberam pelo menos 1 dose (0,25 ml) de Spikevax (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 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 1 294 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 com 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=2592).

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 6388 participantes dos 6 meses aos 5 anos de idade que receberam pelo menos uma dose de Spikevax (n=4791) ou placebo (n=1597). As características demográficas foram 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 tumefação/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 de injeção (17,9%), tumefação no local de injeção (15,7%) e tumefação/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 de injeção (83,8%), fadiga (61,9%), cefaleia (22,9%), mialgia (22,1%), febre (20,9%), calafrios (16,8%), náuseas/vômitos (15,2%) tumefação/sensibilidade axilar (14,3%), artralgia (12,8%), eritema no local de injeção (9,5%) e tumefação no local de injeção (8,2%).

Lista tabelada das reações adversas

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

- 30 351 adultos com \geq 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 na 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 3).

Tabela 3: Reações adversas provenientes dos estudos clínicos e da experiência pós-autorização de Spikevax 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 sistema imunitário	Desconhecida	Anafilaxia Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Apetite diminuído†
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Irritabilidade/choro†
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia Sonolência†
	Pouco frequentes	Tonturas
	Raros	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 Urticária crónica
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Mialgia Artralgia
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Desconhecida	Fluxo menstrual abundante#
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor no local de injeção Fadiga Calafrios Pirexia Tumefação no local de injeção Eritema no local de injeção

Classes de sistemas de órgãos do MedDRA	Frequência	Reações adversas
	Frequentes	Urticária no local de injeção Erupção cutânea no local de injeção Reação retardada no local de injeção♠
	Pouco frequentes	Prurido no local de injeção
	Raros	Tumefação facial♥
	Desconhecida	Tumefação extensa do membro vacinado

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

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

‡ Durante o período de seguimento de segurança, foi notificada 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 (6 anos aos 11 anos de idade): 0,2% no grupo da Spikevax 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 dois acontecimentos adversos graves de tumefação facial em indivíduos vacinados com antecedentes de preenchimento dermatológico com injetáveis. O início da tumefação 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 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 são avaliadas num estudo em curso de Fase 2 para confirmação das doses, aleatorizado, controlado com placebo, com ocultação para os observadores, 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 de reações adversas solicitado da dose de reforço (0,25 ml, 50 microgramas) foi semelhante ao observado após a segunda dose do esquema de vacinação primário.

Spikevax (original) em recetores de transplante de órgãos sólidos

A segurança, reatogenicidade e imunogenicidade de Spikevax (original) foram avaliadas num estudo aberto de duas partes de Fase 3b em recetores de transplante de órgãos sólidos (TOS) adultos, incluindo transplantes do rim e do fígado (mRNA-1273-P304). Foi administrada uma dose de 100 microgramas (0,5 ml), que era a dose autorizada na altura da realização do estudo.

Na Parte A, 128 recetores de TOS receberam uma terceira dose de Spikevax (original). Na Parte B, 159 recetores de TOS receberam uma dose de reforço pelo menos 4 meses após a última dose (quarta dose para vacinas de mRNA e terceira dose para vacinas não-mRNA).

A reatogenicidade foi consistente com o perfil conhecido da Spikevax (original). Não se registaram resultados de segurança inesperados.

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 excessivo 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 cada 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 cada 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) 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) com o objetivo de estabilizar a proteína S numa conformação pré-fusão. Após a injeção intramuscular, as células no local de injeção e os gânglios linfáticos drenantes absorvem a nanopartícula lipídica, fornecendo efetivamente a sequência de mRNA às

células para tradução para proteína viral. O mRNA fornecido 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 antigénio estranho. Isto desencadeia as respostas das células T e células B para criar anticorpos neutralizantes, que podem contribuir para a proteção contra a COVID-19.

Eficácia clínica

Eficácia clínica em adultos

O estudo em adultos foi um estudo clínico de Fase 3, aleatorizado, controlado com placebo, com ocultação para os 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 VIH estável. As vacinas para a gripe podiam 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 durante uma mediana de 92 dias (intervalo: 1-122) para o desenvolvimento de doença COVID-19.

A população da análise de eficácia primária (referida como o conjunto segundo o protocolo ou PPS) incluiu 28 207 indivíduos 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 mediana etária dos indivíduos 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 via transcriptase reversa (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) e por uma Comissão de Adjudicação Clínica. A eficácia da vacina global e separada por grupos etários importantes encontra-se descrita na Tabela 4.

Tabela 4: Análise da eficácia da vacina: COVID-19 confirmada[#] independentemente da gravidade, iniciada 14 dias após a 2.ª dose – PPS

Grupo etário (anos)	Spikevax			Placebo			% de eficácia da vacina (IC de 95%)*
	Indivíduos N	Casos de COVID-19 n	Taxa de incidência de COVID-19 por 1 000 pessoas-ano	Indivíduos 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 exigindo um resultado positivo de RT-PCR e, pelo menos, 2 sintomas sistémicos 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, não relatada aqui.

Entre todos os indivíduos 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 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 principal 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 são avaliadas num estudo de Fase 2 em curso, aleatorizado, com ocultação para os observadores, controlado com placebo e de 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 por 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 da média geométrica (GMFR - *geometric mean fold rise*) 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 GMFR dos anticorpos neutralizantes foi de 1,53 (IC de 95%: 1,32; 1,77) quando comparado 28 dias após a dose 2 (esquema de vacinação primário) 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 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 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 e Fase 2 iniciado pelo investigador, 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 dos anticorpos neutralizantes contra a variante Delta em comparação com os níveis pré-reforço (GMFR = 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 em curso, aleatorizado, controlado com placebo, com ocultação para os observadores (NCT04649151) 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 3732 participantes foi aleatorizado segundo um rácio de 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 receberam 2 doses de Spikevax (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 e os que receberam placebo não existiam diferenças notórias em termos de dados demográficos ou de doenças preexistentes.

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 zero casos de COVID-19 sintomática no grupo de Spikevax 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 indivíduos 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 principal da fase 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) às 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 em 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 num 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 principal 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 adolescentes foi comparado com a 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 adolescentes. A TRS foi de 100 (IC de 95%: 98,6; 100,0).

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

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

O estudo pediátrico consiste num estudo clínico de Fase 2/3 em curso, aleatorizado, controlado com placebo, com ocultação para os observadores, para avaliação da segurança, reatogenicidade e eficácia da Spikevax em crianças dos 6 anos aos 11 anos de idade realizado nos Estados Unidos e Canadá (NCT04796896). Os participantes com antecedentes conhecidos de infecção pelo SARS-CoV-2 foram

excluídos do estudo. Um total de 4011 participantes foi aleatorizado num rácio de 3:1 para receber 2 doses de Spikevax ou de placebo em solução salina 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 (n=2644) ou do placebo (n=853) e tinham um estado negativo de SARS-CoV-2 no início do estudo 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 anos aos 11 anos de idade

Realizou-se uma análise para avaliar os títulos neutralizantes de 50% do SARS-CoV-2 e as taxas de resposta serológica 28 dias após a Dose 2, num subconjunto de crianças com idades dos 6 anos aos 11 anos (n=319) no estudo pediátrico e em participantes com idades dos 18 anos aos 25 anos (n=295) no estudo em adultos. Os participantes não tinham evidências imunológicas ou virológicas de infeção prévia pelo SARS-CoV-2 no início do estudo. O 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 resposta serológica 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 resposta serológica > -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 principal da fase de reforço deste estudo foi inferir a eficácia da dose de reforço em participantes dos 6 anos aos 11 anos de idade comparando as respostas imunitárias pós-dose de reforço (Dia 29) às obtidas após a segunda dose do esquema de vacinação primário (Dia 57) em jovens adultos (idade entre os 18 anos 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 num subconjunto de jovens adultos (dos 18 anos aos 25 anos) no estudo principal de eficácia em adultos.

Numa fase em regime aberto deste estudo, os participantes dos 6 anos aos 11 anos de idade 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 principal incluiu 95 participantes com idade dos 6 anos aos 11 anos de idade 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 infeção 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; 6 839,1). A TRS foi de 100 (IC de 95% CI: 95,9; 100,0). Os níveis séricos de anticorpos neutralizantes em crianças os 6 anos aos 11 anos de idade no subconjunto da imunogenicidade segundo o protocolo com estado de 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 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 do objetivo de imunogenicidade principal foram cumpridos, permitindo assim a inferência da eficácia da dose de reforço da vacina. 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 tolerabilidade, 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 de SARS-CoV-2 no início do estudo (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 anos aos 5 anos de idade e de 68 dias para participantes dos 6 meses aos 23 meses de idade.

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) nas 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 dos 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 da média geométrica (GMFR) 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 resposta serológica $> -10\%$).

Para bebés e crianças pequenas dos 6 meses aos 23 meses de idade, a comparação das respostas dos 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 resposta serológica 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 resposta serológica $> -10\%$).

Da mesma forma, os critérios de sucesso predefinidos para o objetivo de imunogenicidade principal 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 5 e 6).

Tabela 5. Resumo do rácio da média geométrica da concentração (MGC) e da taxa de resposta serológica – comparação de indivíduos 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	1780,7 (1606,4; 1 973,8)	1390,8 (1269,1; 1524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	S
		Resposta serológica % (IC de 95%)^d	Resposta serológica % (IC de 95%)^d	Diferença na taxa de resposta serológica % (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 resposta serológica 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 para a concentração de anticorpos neutralizantes de RVP do SARS-CoV-2 ao nível do indivíduo 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 resposta serológica é calculada através dos limites de confiança de Miettinen-Nurminen.

Tabela 6. Resumo do rácio da média geométrica da concentração (MGC) e da taxa de resposta serológica – comparação dos indivíduos 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
		Resposta serológica % (IC de 95%)^d	Resposta serológica % (IC de 95%)^d	Diferença na taxa de resposta serológica % (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 resposta serológica 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 indivíduo 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 resposta serológica é calculada através dos limites de confiança de Miettinen-Nurminen.

Imunogenicidade em receptores de transplante de órgãos sólidos

A segurança, reatogenicidade e imunogenicidade de Spikevax (original) foram avaliadas num estudo aberto de duas partes de Fase 3b em receptores de transplante de órgãos sólidos (TOS) adultos, incluindo transplantes do rim e do fígado (mRNA-1273-P304). Foi administrada uma dose de 100 microgramas (0,5 ml), que era a dose autorizada na altura da realização do estudo.

Na Parte A, 128 receptores de TOS receberam uma terceira dose de Spikevax (original). Na Parte B, 159 receptores de TOS receberam uma dose de reforço pelo menos 4 meses após a última.

A imunogenicidade no estudo foi avaliada por medição dos anticorpos neutralizantes contra o pseudovírus que expressa a estirpe ancestral do SARS-CoV-2 (D614G) um mês após a dose 2, dose 3, dose de reforço e até 12 meses desde a última dose na Parte A, e até 6 meses desde a dose de reforço na Parte B.

Três doses de Spikevax (original) induziram um aumento dos títulos de anticorpos neutralizantes comparados com a pré-dose 1 e pós-dose 2. Uma maior proporção de participantes com TOS que tinham recebido três doses alcançou resposta serológica comparativamente com os participantes que tinham recebido duas doses. Os níveis de anticorpos neutralizantes observados nos participantes com TOS do fígado que tinham recebido três doses foi comparável com as respostas pós-dose 2 observadas nos participantes adultos imunocompetentes negativos para SARS-CoV-2 no início do estudo. As respostas dos anticorpos neutralizantes continuaram a ser numericamente inferiores pós-dose 3 nos participantes com TOS do rim comparativamente com os participantes com TOS do fígado. Os níveis neutralizantes observados um mês após a dose 3 persistiram ao longo de seis meses, com níveis de anticorpos 26 vezes mais altos e uma taxa de resposta serológica de 67% comparativamente com o início do estudo.

Uma quarta dose (reforço) da Spikevax (original) aumentou a resposta dos anticorpos neutralizantes nos participantes com TOS comparativamente com a pós-dose 3, independentemente das vacinas anteriormente recebidas (mRNA-1273 [Moderna], BNT162b2 ou qualquer combinação contendo mRNA). Contudo, os participantes com TOS do rim apresentavam respostas aos anticorpos neutralizantes numericamente inferiores comparativamente com os participantes com TOS do fígado.

Idosos

A Spikevax foi avaliada em indivíduos com idade igual ou superior a 6 meses, incluindo 3768 participantes com idade igual ou superior a 65 anos. A eficácia da Spikevax foi consistente nos indivíduos idosos (≥ 65 anos) e nos adultos mais jovens (18-64 anos).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Spikevax 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 de injeção e alterações transitórias e reversíveis nas análises laboratoriais (incluindo aumentos dos níveis de eosinófilos, tempo de tromboplastina parcial ativada e fibrinogênio). 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 para 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 embriofetal 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

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 metoxipoli(etil)enoglicol-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 0,2 mg/ml dispersão injetável e Spikevax 0,1 mg/ml dispersão injetável)

9 meses entre -50°C e -15°C.

Dentro do período de 9 meses, após remoção do congelador, o frasco para injetáveis 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 para injetáveis não abertos sejam utilizados 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.

Frasco para injetáveis multidose perfurado (Spikevax 0,2 mg/ml dispersão injetável e Spikevax 0,1 mg/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.

Spikevax 50 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 seringas pré-cheias não abertas quando conservadas durante 12 meses entre -50°C e -15°C, **desde que, uma vez descongeladas e armazenadas entre 2°C e 8°C**, protegidas da luz, **as seringas pré-cheias sejam utilizadas num prazo máximo de 14 dias** (em vez de 30 dias, quando conservadas 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 0,2 mg/ml dispersão injetável e Spikevax 0,1 mg/ml dispersão injetável (frasco 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 do medicamento 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 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 não devem voltar a ser congelados e devem ser conservados entre 2°C e 8°C até à sua utilização.

Spikevax 50 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 do medicamento 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

Fracos para injetáveis multidose

Spikevax 0,2 mg/ml dispersão injetável

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 vermelha com selo (selo de alumínio).

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

Spikevax 0,1 mg/ml dispersão injetável

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 50 microgramas dispersão injetável em seringa pré-cheia

0,5 ml de dispersão numa seringa pré-cheia (polímero de olefina cíclica) com êmbolo (borracha de bromobutilo revestida) e uma 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. Não utilize a seringa pré-cheia para administrar um volume parcial de 0,25 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.

Conservar os frascos para injetáveis e as seringas pré-cheias no congelador entre -50 C e -15°C.

Manter o frasco para injetáveis e a seringa pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.

Frasco 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.

Spikevax 0,2 mg/ml dispersão injetável

Podem ser retiradas um máximo de 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 (tampa de fecho de abertura fácil vermelha).

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 um máximo de 10 doses de 0,5 ml ou um máximo de 20 doses de 0,25 ml.

Verifique se o frasco para injetáveis tem uma tampa de fecho de abertura fácil vermelha e se o nome do medicamento é Spikevax 0,2 mg/ml. 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 ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consulte o Resumo das Características do Medicamento dessa formulação.

Descongele cada frasco para injetáveis multidose antes da utilização seguindo as instruções abaixo (Tabela 7). Quando o frasco para injetáveis é descongelado no frigorífico, deixe o frasco para injetáveis à temperatura ambiente durante 15 minutos antes da administração.

Tabela 7. 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°C – 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 9 meses
2° a 8°C

24 horas - Conservação refrigerada até à temperatura ambiente
8° 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
8° a 25°C



Após colheita 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

Spikevax 0,1 mg/ml dispersão injetável

Podem ser retiradas cinco (5) doses (de 0,5 ml cada) ou um máximo de dez (10) doses (de 0,25 ml cada) de cada frasco para injetáveis (tampa de fecho de abertura fácil azul).

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

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

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

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 descongelamento dos frascos para injetáveis multidose antes da utilização

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

Instruções após descongelamento

Frasco para injetáveis não perfurado

30 dias Repetir durante o prazo de validade de 12 meses
2°C a 8°C

24 horas Conservação refrigerada até à temperatura ambiente
8°C a 25°C

OU

14 dias Repetir durante o prazo de validade de 12 meses
2°C a 8°C

24 horas Conservação refrigerada até à temperatura ambiente
8°C a 25°C



Após colheita da primeira dose

19 horas Tempo máximo 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

Spikevax 0,2 mg/ml dispersão injetável e Spikevax 0,1 mg/ml dispersão injetável

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 50 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 uma única utilização. A vacina está pronta a utilizar uma vez descongelada.

Pode ser administrada uma (1) dose de 0,5 ml de cada seringa pré-cheia. Não utilize a seringa pré-cheia para administrar um volume parcial de 0,25 ml.

A Spikevax é fornecida numa seringa pré-cheia unidose (sem agulha) contendo 0,5 ml (50 microgramas) de mRNA 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 nas embalagens blíster (cada blíster contém 2 seringas pré-cheias) ou na própria embalagem exterior, no frigorífico ou à temperatura ambiente (Tabela 9). Quando a seringa é descongelada no frigorífico, deixe a seringa à temperatura ambiente durante 15 minutos antes da administração.

Tabela 9. Instruções de descongelação das seringas pré-cheias 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)
Seringa pré-cheia numa embalagem blíster	2 – 8	55	15 – 25	45
Embalagem exterior	2 – 8	155	15 – 25	140

Verifique se o nome do medicamento que consta na seringa pré-cheia é Spikevax 50 microgramas. Se o nome do medicamento for Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgramas/25 microgramas ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consulte o Resumo das Características do Medicamento dessa formulação.

Instruções de manuseamento das seringas pré-cheias

- 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 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).
- Com a tampa da ponta para cima, remova a tampa da ponta rodando-a no sentido anti-horário até esta se soltar. Remova a tampa da ponta com um movimento lento e firme. Evite puxar a tampa da ponta enquanto roda.
- 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.
 C/ Julián Camarillo nº 31
 28037 Madrid
 Espanha

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

EU/1/20/1507/001

EU/1/20/1507/002

EU/1/20/1507/003

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

06/2024

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