

Comirnaty

(vacina covid-19)

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Suspensão injetável

30 µg

Comirnaty™ vacina covid-19

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Comirnaty™

Nome genérico: vacina covid-19

APRESENTAÇÕES

Cada frasco de Comirnaty™ contém 225 µg em 0,45 mL de suspensão injetável (6 doses/frasco) em embalagens com 195 frascos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 16 ANOS DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada dose da vacina diluída (0,3 mL) contém:

vacina covid-19*30 µg

Excipientes** q.s.p.

*Comirnaty™ é composto de RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap altamente purificado, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos modelos de DNA correspondentes, codificando a proteína S (spike) do coronavírus 2 vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2).

** Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, levoalfosfatidilcolina distearoila, colesterol, sacarose, cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, fosfato de potássio monobásico, água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Comirnaty™ é indicado para a imunização ativa para prevenir a doença COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 16 anos.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia em participantes com idade igual ou superior a 16 anos

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

Na Fase 2/3, foram randomizados igualmente aproximadamente 44.000 participantes com idade igual ou superior a 12 anos para receber 2 doses da vacina de mRNA contra COVID-19 ou placebo, com um intervalo de 21 dias. As análises de eficácia incluíram participantes que tinham recebido a segunda dose no prazo de 19 a 42 dias após a primeira administração. A maioria (93,1%) dos participantes que receberam a vacina recebeu a segunda dose 19 dias a 23 dias após a Dose 1. Está previsto o acompanhamento dos participantes até 24 meses após a Dose 2, para avaliações de segurança e eficácia contra a COVID-19. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 14 dias antes e depois da administração de uma vacina contra a gripe, para poderem receber a vacina de mRNA contra COVID-19 ou placebo. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir até o final do estudo, um intervalo mínimo de 60 dias antes ou depois de receberem produtos sanguíneos/plasmáticos ou imunoglobulinas para poderem receber a vacina de mRNA contra COVID-19 ou placebo.

A população para a análise do desfecho primário de eficácia incluiu 36.621 participantes com idade igual ou superior a 12 anos (18.242 no grupo da vacina de mRNA contra COVID-19 e 18.379 no grupo de placebo), sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda dose. Além disso, 134 participantes tinham entre 16 e 17 anos de idade (66 no grupo da vacina de mRNA contra COVID-19 e 68 no grupo de placebo) e 1.616 participantes tinham 75 anos de idade ou mais (804 no grupo da vacina de mRNA contra COVID-19 e 812 no grupo de placebo). A Tabela 1 apresenta as características demográficas específicas da população estudada.

Tabela 1. Demografia (População para o Desfecho Primário de Eficácia)^a

	Comirnaty™ (N=18.242) n (%)	Placebo (N=18.379) n (%)
Sexo		
Masculino	9318 (51,1)	9225 (50,2)
Feminino	8924 (48,9)	9154 (49,8)
Idade (anos)		
Média (DP)	50,6 (15,70)	50,4 (15,81)
Mediana	52,0	52,0
Mín., máx.	(12, 89)	(12, 91)
Grupo etário		
12 a 15 anos	46 (0,3)	42 (0,2)
16 a 17 anos	66 (0,4)	68 (0,4)
16 a 64 anos	14 216 (77,9)	14 299 (77,8)
65 a 74 anos	3176 (17,4)	3226 (17,6)

≥75 anos	804 (4,4)	812 (4,4)
Raça		
Branco	15.110 (82,8)	15.301 (83,3)
Negro ou Afro-Americano	1617 (8,9)	1617 (8,8)
Índio Americano ou Nativo do Alasca	118 (0,6)	106 (0,6)
Asiático	815 (4,5)	810 (4,4)
Havaiano Nativo ou outra Ilha do Pacífico	48 (0,3)	29 (0,2)
Outros ^b	534 (2,9)	516 (2,8)
Etnia		
Hispânico ou Latino	4886 (26,8)	4857 (26,4)
Não Hispânico ou Latino	13.253 (72,7)	13.412 (73,0)
Não reportado	103 (0,6)	110 (0,6)
Comorbidades^c		
Sim	8432 (46,2)	8450 (46,0)
Não	9810 (53,8)	9929 (54,0)

- Todos os participantes randomizados elegíveis que recebem todas as vacinas como randomizadas dentro da janela predefinida, não têm outros desvios importantes do protocolo, conforme determinado pelo médico, e não têm evidência de infecção por SARS-CoV-2 antes dos 7 dias após a Dose 2.
- Inclui multirraciais e não reportados.
- Número de participantes que têm 1 ou mais co-morbidades que aumentam o risco de COVID-19 grave.
 - Doença pulmonar crônica (por exemplo, enfisema e bronquite crônica, fibrose pulmonar idiopática e fibrose cística) ou asma moderada a grave.
 - Doença cardíaca significativa (por exemplo, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, doença cardíaca congênita, cardiomiopatias e hipertensão pulmonar).
 - Obesidade (índice de massa corporal ≥ 30 kg/m²).
 - Diabetes (Tipo 1, Tipo 2 ou gestacional).
 - Doença hepática.
 - Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (não incluída na avaliação da eficácia).

Eficácia contra a COVID-19

No momento da análise primária de eficácia, os participantes tinham sido acompanhados para COVID-19 sintomática em pelo menos 2.214 pessoa-anos no grupo da vacina de mRNA contra COVID-19 e em pelo menos 2.222 pessoa-anos no grupo de placebo.

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

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

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

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2*			
	Comirnaty TM N ^a = 18.198 casos n1 ^b	Placebo N ^a = 18.325 casos n1 ^b	Eficácia da vacina % (95% IC)
Subgrupo	Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	
Todos os participantes ^e	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,3; 97,6) ^f
16 a 64 anos	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1) ^g
≥65 anos	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9) ^g
65 a 74 anos	1	14	92,9 (53,1; 99,8) ^g

	0,406 (3.074)	0,406 (3.095)	
≥75 anos	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0) ^g
Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes com ou sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2			
	Comirnaty™ N ^a =19.965 Casos n1^b	Placebo N ^a =20.172 Casos n1^b	Eficácia da Vacina % (95% IC)
Subgrupo	Tempo de vigilância^c (n2^d)	Tempo de vigilância^c (n2^d)	
Todos os participantes ^e	9 2,332 (18.559)	169 2,345 (18.708)	94,6 (89,9, 97,3) ^f
16 a 64 anos	8 1,802 (14.501)	150 1,814 (14.627)	94,6 (89,1, 97,7) ^g
≥65 anos	3 0,530 (4044)	19 0,532 (4067)	94,7 (66,8, 99,9) ^g
65 a 74 anos	1 0,424 (3239)	14 0,423 (3255)	92,9 (53,2, 99,8) ^g
≥75 anos	0 0,106 (805)	5 0,109 (812)	100,0 (-12,1, 100,0) ^g

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (sintomas incluídos: febre, surgimento ou agravamento de tosse, surgimento ou agravamento de falta de ar, calafrios, surgimento ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato recente, dor de garganta, diarreia ou vômitos).
Abreviações: NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave; EV = eficácia da vacina.

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

- N = número de participantes no grupo especificado.
- n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de indivíduos sob risco para o desfecho de avaliação.
- Não foram identificados casos confirmados nos participantes com 12 a 15 anos de idade.
- O intervalo de credibilidade para a EV foi calculado utilizando um modelo beta-binomial com um beta (0,700102, 1) anterior para $\theta=r(1-EV)/(1+r(1-EV))$, em que r é a relação entre o tempo de vigilância no grupo da vacina ativa e o do grupo placebo
- O intervalo de confiança (IC) para a EV é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

A análise do subgrupo da eficácia da vacina incluindo características demográficas importantes é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3. Análise do Subgrupo da Eficácia da Vacina - Participantes Sem Evidência de Infecção Antes dos 7 Dias Após a Dose 2 - População de Eficácia Avaliável

Subgrupo	Comirnaty™ N ^a =18.198	Placebo N ^a =18.325	Eficácia da Vacina % (95 IC %)
	Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	
Sexo			
Feminino	5 1,090 (8536)	81 1,114 (8749)	93,7 (84,7, 98,0)
Masculino	3	81	96,4

	1, 124 (8875)	1,108 (8762)	(88,9, 99,3)
Etnia			
Hispânico ou Latino	3 0,605 (4764)	53 0,600 (4746)	94,4 (82,7, 98,9)
Não Hispânico ou Latino	5 1,596 (12 548)	109 1,608 (12.661)	95,4 (88,9, 98,5)
Raça			
Negro ou Afro-Americano	0 0,165 (1502)	7 0,164 (1486)	100,0 (31,2, 100,0)
Branco	7 1,889 (14 504)	146 1,903 (14 670)	95,2 (89,8, 98,1)
Todos os outros ^f	1 0,160 (1405)	9 0,155 (1355)	89,3 (22,6, 99,8)

- N = número de participantes no grupo especificado.
- n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para o número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) para a eficácia da vacina é determinado com base no método Clopper e Pearson ajustado ao tempo de vigilância.
- Todos os outros = Índio Americano ou Nativo do Alasca, Asiático, Nativo Havaiano ou outro habitante da Ilha do Pacífico, multirraciais e categorias raciais não reportadas.

A análise do subgrupo da eficácia da vacina por situação de risco nos participantes são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4. Eficácia da Vacina - Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2, por situação de risco - Participantes sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 - População de Eficácia Avaliável (7 dias)

Desfecho de Eficácia Subgrupo	Comirnaty TM N ^a =18.198	Placebo N ^a =18.325	Eficácia da Vacina % (95% IC ^e)
	Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	
Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2			
De risco			
Sim	4 1,025 (8030)	86 1,025 (8029)	95,3 (87,7, 98,8)
Não	4 1,189 (9381)	76 1,197 (9482)	94,7 (85,9, 98,6)
Grupo etário (anos) e de risco			
16 a 64 e não de risco	4 0,962 (7671)	69 0,964 (7701)	94,2 (84,4, 98,5)
16 a 64 e de risco	3 0,744 (5878)	74 0,746 (5917)	95,9 (87,6, 99,2)
≥65 e não de risco	0 0,227 (1701)	7 0,233 (1771)	100,0 (29,0, 100,0)
≥65 e de risco	3 0,281 (2147)	12 0,279 (2109)	91,7 (44,2, 99,8)
Obeso ^e			
Sim	3 0,763 (6000)	67 0,782 (6103)	95,4 (86,0, 99,1)
Não	5 1,451 (11.406)	95 1,439 (11.404)	94,8 (87,4, 98,3)

Tabela 4. Eficácia da Vacina - Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2, por situação de risco - Participantes sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 - População de Eficácia Avaliável (7 dias)

Desfecho de Eficácia Subgrupo	Comirnaty™ N ^a =18.198	Placebo N ^a =18.325	Eficácia da Vacina % (95% IC ^e)
	Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	
Grupo etário (anos) e obesos			
16 a 64 e não obeso	4 1,107 (8811)	83 1,101 (8825)	95,2 (87,3, 98,7)
16 a 64 e obesa	3 0,598 (4734)	60 0,609 (4789)	94,9 (84,4, 99,0)
≥65 e não obeso	3 0,343 (2582)	12 0,338 (2567)	91,8 (44,5, 99,8)
≥65 e obeso	0 0,165 (1265)	7 0,173 (1313)	100,0 (27,1, 100,0)

Abreviações: IMC = índice de massa corporal; Ligação N = ligação nucleoproteica ao SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação do ácido nucleico; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave; EV = eficácia da vacina.

Nota: Foram incluídos na análise indivíduos que não tinham evidências sorológicas ou virológicas (antes de 7 dias após receber a última dose) de infecção prévia por SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos de ligação N (soro) negativos na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado pela NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2] e com NAAT negativo (exsudado nasal) em qualquer visita não programada no período antes de 7 dias após a Dose 2.

- N = número de participantes no grupo especificado.
- n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para o número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) para EV é calculado com base no método Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- De risco é definido como tendo pelo menos 1 da categoria no Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) ou obesidade (IMC ≥30 kg/m²).
- Obeso é definido como IMC ≥30 kg/m².

Na segunda análise primária, a eficácia da vacina de mRNA contra COVID-19 em prevenir a primeira ocorrência de COVID-19 a partir do período de 7 dias após a Dose 2, em comparação com placebo foi de 94,6% (intervalo de confiança 95% de 89,9% a 97,3%) em participantes com idade igual ou superior a 16 anos com ou sem evidência de infecção prévia pelo SARS-CoV-2.

Além disso, os resultados de eficácia primária analisados em subgrupos mostraram estimativas de pontos de eficácia semelhantes entre sexos, grupos étnicos, e participantes com comorbidades clínicas associadas a um risco elevado de COVID-19 grave.

Eficácia contra COVID-19 grave

Análises secundárias de eficácia sugeriram o benefício da vacina de mRNA contra COVID-19 na prevenção de COVID-19 grave.

A eficácia contra COVID-19 grave (tal como definida no protocolo do estudo*) ocorrida após a primeira dose foi de 88,9% (IC 95%: 20,1, 99,7) (1 caso no grupo da vacina de mRNA contra COVID-19 e 9 casos no grupo placebo), com uma eficácia estimada da vacina de 75,0% (95% IC: - 152,6, 99,5) (1 caso no grupo da vacina de mRNA contra COVID-19 e 4 casos no grupo placebo) contra COVID-19 grave ocorrendo pelo menos 7 dias após a Dose 2.

* Doença grave de COVID-19 é definida pelo protocolo do estudo, como caso confirmado de COVID-19, e presença de, pelo menos, 1 das seguintes condições:

- *Sinais clínicos em repouso indicativos de doença sistêmica grave (frequência respiratória ≥ 30 respirações por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 batimentos por minuto, saturação de oxigênio $\leq 93\%$ no ar ambiente ao nível do mar, ou relação entre a pressão parcial do oxigênio arterial e a fração de inspiração de oxigênio < 300 mm Hg);*
- *Insuficiência respiratória [definida como a necessidade de oxigênio em alto fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)];*
- *Evidência de choque (pressão arterial sistólica < 90 mm Hg, pressão arterial diastólica < 60 mm Hg, ou necessidade de vasopressores);*
- *Disfunção renal, hepática ou neurológica aguda significativa;*
- *Admissão a uma unidade de terapia intensiva;*
- *Morte.*

A eficácia contra COVID-19 grave, que é definida (pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças) como hospitalização, admissão à Unidade de Terapia Intensiva, intubação ou ventilação mecânica, ou morte, foi após a primeira dose, de 92,9% (IC 95%: 53,2, 99,8) (1 caso no grupo da vacina de mRNA contra COVID-19 e 14 casos no grupo placebo).

Análise de imunogenicidade

Para os resultados de imunogenicidade dos títulos de neutralização ao SARS-CoV-2, e das concentrações de IgG de ligação S1 ou RBD, o GMT ou GMCs foram calculados com os intervalos de confiança (ICs) de 95% na população avaliável para imunogenicidade para a Dose 2.

Os resultados de imunogenicidade de 360 participantes na Fase 2 deste estudo demonstraram que a vacina na dose de 30 μ g induziu resposta robusta de anticorpos neutralizantes e IgG ligantes a S1 para SARS-CoV-2 ao fim de 1 mês após a Dose 2 semelhantes às previamente observadas na Fase 1 do estudo. Notavelmente, os títulos neutralizantes para SARS-CoV-2 (GMTs/GMCs) eram mais elevados nos participantes mais jovens (18 a 55 anos de idade) do que nos participantes mais velhos (56 a 85 anos de idade).

Tabela 5. Resumo da Média Geométrica dos Títulos/Concentrações - População de Imunogenicidade - Fase 2 - Dose 2

		Grupo da vacina (como randomizado)							
		BNT162b2 (30 μ g)						Placebo	
		18-55 anos		56-85 anos		18-85 anos		18-85 anos	
Teste	Dose/ Tempo de amostragem ^a	n ^b	GMT/GMC ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT/GMC ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT/GMC ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT/GMC ^c (IC 95% ^c)
Teste de neutralização de SARS-CoV-2 -NT50 (título)	1/Prevax	80	10,1 (9,9, 10,4)	88	10,3 (9,9, 10,7)	168	10,2 (10,0, 10,5)	167	10,4 (10,0, 10,9)
	2/1 Mês	80	399,4 (342,1, 466,2)	87	255,0 (205,7, 316,0)	167	316,1 (275,6, 362,6)	167	10,6 (10,0, 11,3)
Teste de níveis de IgG para ligação S1 (U/mL)	1/Prevax	80	0,8 (0,6, 0,9)	88	0,8 (0,7, 1,1)	168	0,8 (0,7, 0,9)	167	0,8 (0,7, 0,9)
	2/1 Mês	80	7122,8 (6217,4, 8160,2)	87	3960,7 (3007,2, 5216,6)	167	5246,5 (4460,3, 6171,4)	167	1,0 (0,8, 1,2)

Abreviações: GMC = concentração média geométrica; GMT = título médio geométrico; IgG = imunoglobulina G; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = título neutralizante a 50%; S1 = subunidade da proteína S1 do spike; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

- Cronograma especificado pelo protocolo para a coleta de amostras de sangue.
- n = Número de indivíduos com resultados do doseamento válidos e determinantes para o doseamento especificado no tempo de dose/hora de amostragem indicado.
- Os GMTs, GMCs e limites do IC 95% foram calculados pela exponenciação do logaritmo médio dos títulos ou concentrações e os ICs correspondentes (com base na distribuição t de Student). Os resultados do doseamento abaixo do LLOQ foram definidos para $0,5 \times$ LLOQ.

As GMFRs dos títulos de neutralização sérica de SARS-CoV-2 a 50% e as concentrações de IgG com ligação S1 desde antes da vacinação até 1 mês após a Dose 2 (Dia 52) da vacina foram robustas, com GMFRs mais elevadas observadas em participantes mais jovens do que em participantes mais velhos.

Tabela 6. Resumo dos Aumentos das Médias Geométricas Desde Antes da Vacinação para Cada Tempo - População de Imunogenicidade Avaliável Dose 2 - Fase 2

		Grupo da vacina (como randomizado)							
		BNT162b2 (30 µg)				Placebo			
		18-55 anos		56-85 anos		18-85 anos		18-85 anos	
Teste	Dose/ Tempo de amostragem ^a	n ^b	GMFR ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMFR ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMFR ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMFR ^c (IC 95% ^c)
Teste de neutralização de SARS-CoV-2 -NT50 (título)	2/1 Mês	80	39,4 (34,0, 45,6)	86	24,9 (20,2, 30,9)	166	31,1 (27,2, 35,5)	167	1,0 (1,0, 1,1)
Teste de níveis de IgG para ligação S1 (U/mL)	2/1 Mês	80	9167,2 (7452,8, 11276,0)	86	4975,5 (3655,9, 6771,4)	166	6679,4 (5511,6, 8094,7)	167	1,2 (1,0, 1,4)

Abreviações: GMFR = aumento da média geométrica; IgG = imunoglobulina G; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = título neutralizante a 50%;

S1 = subunidade da proteína S1 spike; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

a. Cronograma especificado pelo protocolo para a coleta de amostras de sangue.

b. n = Número de indivíduos com resultados de doseamento válidos e determinados para o doseamento especificado tanto no ponto de pré-vacinação como no ponto de dose/amostragem indicado.

c. As GMFR e os correspondentes limites do IC 95% foram calculadas pela exponenciação do logaritmo médio dos aumentos das dobragens e as IC correspondentes (com base na distribuição t de Student). Os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.

Alguns participantes na população avaliável para imunogenicidade com a Dose 2, eram pacientes com status positivo para SARS-CoV2 no momento inicial do estudo: um total de 9 participantes com dados de imunogenicidade no tempo de pré-vacinação (5 participantes que receberam vacina e 4 que receberam placebo) e 7 participantes (3 que receberam vacina e 4 que receberam placebo) com dados de imunogenicidade no período de 1 mês após a Dose 2. Em geral, 1 mês após a Dose 2 entre os que receberam vacina, os GMT neutralizantes para SARS-CoV-2 a 50% em participantes com um status inicial positivo para SARS-CoV-2 (n=3) e GMCs IgG com ligação S1 em participantes com um status inicial positivo para SARS-CoV-2 foram numericamente superiores aos observados nos participantes com um status inicial negativo para SARS-CoV-2 (n=163).

Tabela 7. Resumo dos Títulos Geométricos Médios/Concentrações por Status Inicial ao SARS-CoV-2 - Fase 2 - População de Imunogenicidade Avaliável com a Dose 2

			Grupo da vacina (como randomizado)							
			BNT162b2 (30 µg)				Placebo			
			18-55 anos		56-85 anos		18-85 anos		18-85 anos	
Teste	Dose/ Tempo de amostragem ^a	Status inicial ao SARS-CoV-2 ^b	n ^b	GMT/GMC ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT/GMC ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT/GMC ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT/GMC ^c (IC 95% ^c)
Teste de neutralização de SARS-CoV-2 -NT50	1/Prevax	POS	1	31,0 (NE, NE)	4	18,1 (5,6, 58,2)	5	20,2 (8,7, 46,9)	4	38,4 (5,2, 282,5)
		NEG	79	10,0 (10,0, 10,0)	83	10,0 (10,0, 10,0)	162	10,0 (10,0, 10,0)	162	10,1 (9,9, 10,2)
	2/1 Mês	POS	1	4233,0	2	3469,9	3	3707,6	4	53,2

(título)				(NE, NE)		(0,1, 9,247E7)		(495,5, 27743,3)		(5,5, 515,3)
		NEG	79	387,6 (335,4, 448,0)	84	237,7 (194,4, 290,7)	163	301,3 (264,7, 342,9)	162	10,2 (9,8, 10,7)
Teste de níveis de IgG para ligação S1 (U/mL)	1/Prevax	POS	1	246,1 (NE, NE)	4	36,9 (0,5, 2848,7)	5	53,9 (2,4, 1222,0)	4	153,0 (12,7, 1844,4)
		NEG	79	0,7 (0,6, 0,8)	83	0,7 (0,6, 0,8)	162	0,7 (0,7, 0,8)	162	0,7 (0,7, 0,8)
	2/1 Mês	POS	1	45474,1 (NE, NE)	2	23255,3 (106,2, 5,092E6)	3	29080,6 (6983,3, 121100,2)	4	144,4 (9,5, 2189,7)
		NEG	79	6957,6 (6113,5, 7918,3)	84	3759,2 (2847,3, 4963,2)	163	5066,1 (4308,9, 5956,5)	162	0,8 (0,7, 1,0)

Abreviações: GMC = concentração média geométrica; GMT = título médio geométrico; IgG = imunoglobulina G; LLOQ = limite inferior de quantificação; NAAT = teste de amplificação do ácido nucleico; NE = não estimável; NEG = negativo; NT50 = título neutralizante a 50%; POS = positivo;

S1 = subunidade da proteína S1 spike; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

Nota: Os indivíduos cujo status inicial ao SARS-CoV-2 não pode ser determinado devido à ausência de anticorpos de ligação N ou NAAT na Visita 1 não foram incluídos na análise.

a. Cronograma especificado pelo protocolo para a coleta de amostras de sangue.

b. Positivo = Anticorpo de ligação N positivo na Visita 1, ou NAAT positivo na Visita 1, ou teve história clínica de COVID-19. Negativo = Anticorpo negativo de ligação N na Visita 1 e NAAT negativo na Visita 1.

c. n = Número de indivíduos com resultados de doseamento válidos e determinantes para o doseamento especificado no ponto de dose/hora de amostragem indicado.

d. Os GMTs, GMCs e os limites do IC 95% foram calculados pela exponenciação do logaritmo médio dos títulos ou da concentração e as IC correspondentes (com base na distribuição t de Student). Os resultados do doseamento abaixo do LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

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

Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

Dados de segurança pré-clínica

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

Toxicidade geral

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

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

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

Toxicidade reprodutiva

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Comirnaty™ não deve ser administrada a indivíduos com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da vacina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

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

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados eventos de anafilaxia. Assim como com todas as vacinas injetáveis, devem estar imediatamente disponíveis tratamento médico e supervisão na eventualidade de um evento anafilático após a administração da vacina.

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

Reações relacionadas com ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reação vasovagal (síncope), hiperventilação, ou reação relacionada com stress, em associação à vacinação como uma resposta psicogénica à injeção da agulha. É importante que sejam tomadas precauções para evitar lesões causadas por desmaio.

Comorbidades

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 distúrbios da coagulação

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

Indivíduos imunocomprometidos

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

Duração da proteção

Desconhece-se a duração da proteção proporcionada pela vacina, uma vez que esta ainda está sendo determinada por ensaios clínicos em curso.

Limitações da eficácia da vacina

Tal como em qualquer vacina, é possível que a vacinação com Comirnaty™ não proteja todos os indivíduos que receberem a vacina. É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos até 7 dias após a segunda dose da vacina.

Excipientes

Esta vacina contém menos de 1 mmol de potássio (39 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isenta de potássio”. Esta vacina contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isenta de sódio”.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Os efeitos de Comirnaty™ sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados no item 9. Reações Adversas podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Os dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty™ em mulheres grávidas são limitados. Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais, diretos ou indiretos, no que diz respeito à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínica). A administração de Comirnaty™ durante a gravidez apenas deve ser considerada se os potenciais benefícios superarem quaisquer potenciais riscos para a mãe e para o feto.

Lactação

Desconhece-se se Comirnaty™ é excretado no leite humano.

Fertilidade

Não se sabe se Comirnaty™ tem impacto na fertilidade. Os estudos com animais não indicam efeitos prejudiciais, diretos ou indiretos, no que diz respeito à fertilidade feminina ou toxicidade reprodutiva (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínica).

Comirnaty™ é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Esta vacina não deve ser usada por mulheres grávidas, ou que estejam amamentando, sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação.

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

Não misture Comirnaty™ com outras vacinas/produtos na mesma seringa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar no congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

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

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

Quando estiver pronto para descongelar ou usar a vacina:

- As bandejas com tampas abertas contendo os frascos, ou as bandejas contendo menos de 195 frascos, quando retiradas do compartimento de congelamento (< -60 °C) podem permanecer à temperatura ambiente (< 25 °C) por até 3 minutos para retirada dos frascos ou para a transferência entre ambientes de temperatura ultrabaixa.
- Uma vez retirado da bandeja, o frasco deve ser descongelado para utilização.

- Após exposição à temperatura ambiente, quando as bandejas de frascos retornarem ao compartimento de congelamento, elas devem permanecer no compartimento de congelamento durante, pelo menos, 2 horas antes de serem removidas novamente.

Para condições de conservação após descongelamento e diluição do medicamento, vide subitem Prazo de validade.

Prazo de validade

Frasco fechado

6 meses a temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Alternativamente, os frascos fechados podem ser armazenados e transportados entre -25 °C a -15 °C por um período único de até 2 semanas e podem retornar a -90 °C a -60 °C.

Uma vez retirada do congelador, a vacina fechada pode ser armazenada por até 5 dias entre 2 °C e 8 °C. Dentro do prazo de validade de 5 dias a 2 °C a 8 °C, até 12 horas podem ser usadas para o transporte. Antes do uso, a vacina fechada pode ser armazenada por até 2 horas a temperatura até 30 °C.

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

Tratamento de variações de temperatura, uma vez removido do congelador

Os dados de estabilidade indicam que o frasco fechado é estável por até:

- 24 horas quando armazenado em temperaturas de -3 °C a 2 °C.
- um total de 4 horas quando armazenado em temperaturas de 8 °C a 30 °C; isto inclui as 2 horas a temperatura até 30 °C como detalhado acima.

Essas informações têm como objetivo orientar os profissionais de saúde apenas em caso de variação temporária de temperatura.

Transferência entre ambientes de temperatura ultrabaixa

- As bandejas de frascos com tampa fechada, contendo 195 frascos, quando removidas do compartimento de congelamento (<-60 °C) podem permanecer em temperatura ambiente (<25 °C) por até 5 minutos para transferência entre ambientes de temperatura ultrabaixa.
- Após exposição à temperatura ambiente, quando as bandejas de frascos retornarem ao compartimento de congelamento, elas devem permanecer no compartimento de congelamento durante, pelo menos, 2 horas antes de serem removidas novamente.

Transferência de frascos congelados armazenados entre -25 °C a -15 °C

- As bandejas de frascos com tampa fechada, contendo 195 frascos, quando removidas do compartimento de congelamento (-25 °C a -15 °C) podem permanecer em temperatura de até 25 °C por até 3 minutos.
- As bandejas de frascos com tampa aberta ou bandejas de frascos contendo menos de 195 frascos, removidos do compartimento de congelamento (-25 °C a -15 °C), podem permanecer em temperatura de até 25 °C por até 1 minuto.

Uma vez que o frasco é removido da bandeja de frascos, ele deve ser descongelado para uso.

Medicamento diluído

A estabilidade química e física, incluindo durante o transporte, foi demonstrada durante 6 horas a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C após diluição em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%). Do ponto de vista microbiológico, a vacina deve ser utilizada imediatamente. O produto diluído não utilizado no período de 6 horas deverá ser descartado.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: dispersão congelada branca a esbranquiçada.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Indivíduos com idade igual ou superior a 16 anos

Comirnaty™ é administrada por via intramuscular após a diluição como uma série de 2 doses (0,3 mL cada) com um intervalo maior ou igual a 21 dias (de preferência 3 semanas).

Não existem dados disponíveis sobre a intercambialidade de Comirnaty™ com outras vacinas contra COVID-19 para completar a série de vacinação. Os indivíduos que tenham recebido uma dose de Comirnaty™ devem receber uma segunda dose de Comirnaty™ para completar a série de vacinação.

Os indivíduos podem não estar protegidos até pelo menos 7 dias após a segunda dose da vacina.

Para mais informações sobre eficácia, vide item 2. Resultados de Eficácia.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Comirnaty™ em crianças e adolescentes com menos de 16 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Os dados disponíveis são limitados.

Idosos

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

Os estudos clínicos de Comirnaty™ incluem participantes com 65 anos de idade ou mais e seus dados contribuem para a avaliação geral de segurança e eficácia. Do número total de indivíduos que receberam Comirnaty™ no Estudo 2 (N = 20.033), 17,1% (n = 3434) foram 65 a 74 anos de idade e 4,3% (n = 860) tinham 75 anos de idade ou mais (vide item 2. Resultados de Eficácia).

Modo de administração

Comirnaty™ deve ser administrada por via intramuscular após diluição (vide subitem Precauções especiais para descarte e outros manuseios).

Após diluição, os frascos de Comirnaty™ contêm seis doses de vacina, de 0,3 mL por dose. Para extrair seis doses de um único frasco, devem ser usadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. A combinação de seringa de baixo volume morto e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se seringas e agulhas padrão forem usadas, pode não haver volume suficiente para extrair a sexta dose de um mesmo frasco.

Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose deve conter 0,3 mL de vacina.
- Se a quantidade de vacina remanescente no frasco não puder fornecer uma dose completa de 0,3 mL, descarte o frasco e qualquer volume remanescente.
- Não junte o remanescente de vacina de vários frascos.

O local de aplicação preferencial é o músculo deltoide do braço.

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

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

Para precauções antes da administração da vacina, vide item 5. Advertências e Precauções.

Para instruções sobre descongelamento, manuseio e descarte da vacina, vide subitem Precauções especiais para descarte e outros manuseios.

Incompatibilidades

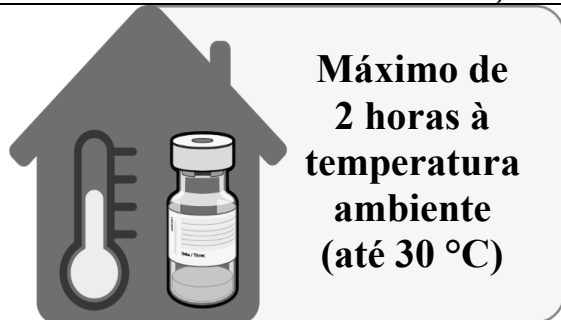
Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto aqueles indicados para seu preparo.

Precauções especiais para descarte e outros manuseios

Instruções de manuseio

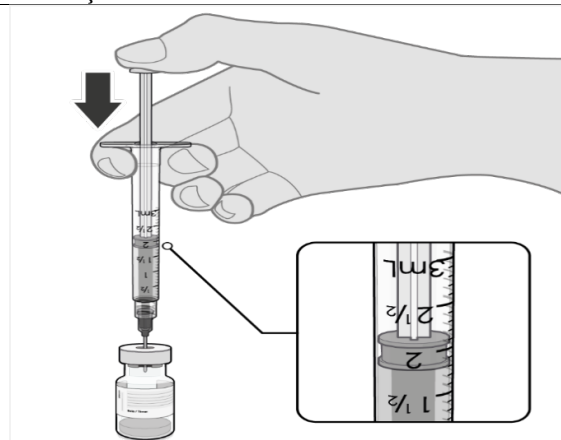
Comirnaty™ deve ser preparada por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

DESCONGELAMENTO ANTES DA DILUIÇÃO

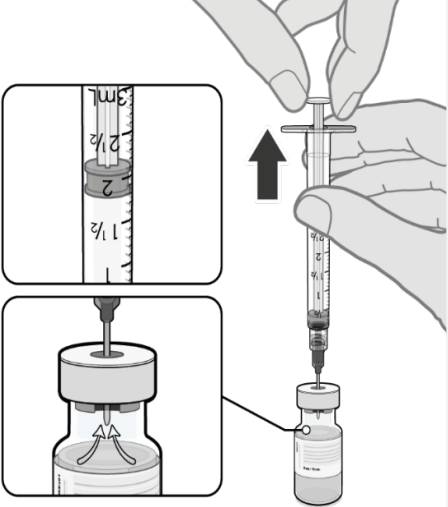
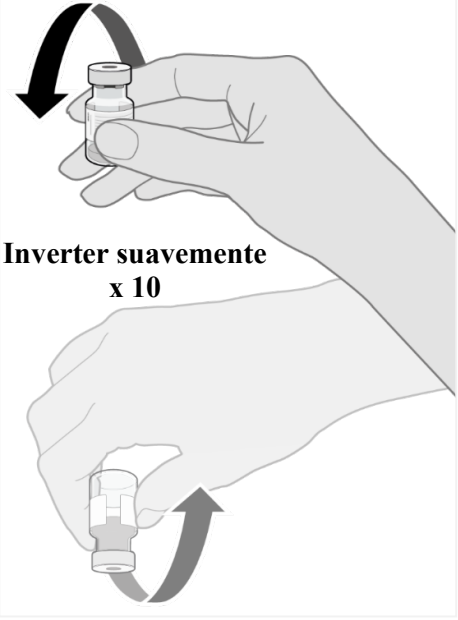



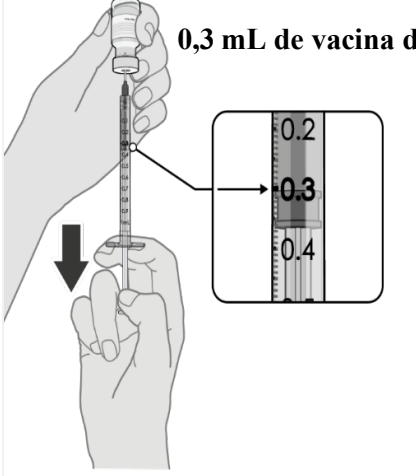
- O frasco multidose é conservado congelado e deve ser descongelado antes da diluição. Os frascos congelados devem ser transferidos para um ambiente a temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar; a embalagem de 195 frascos pode levar 3 horas para descongelar. Alternativamente, os frascos congelados também podem ser descongelados durante 30 minutos a temperatura até 30 °C para uso imediato. A vacina fechada pode ser armazenada por até 5 dias entre 2 °C e 8 °C. Dentro do prazo de validade de 5 dias a 2 °C a 8 °C, até 12 horas podem ser utilizadas para o transporte.
- Deixe o frasco descongelado atingir a temperatura ambiente e inverta-o suavemente 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas e opacas de cor branca a esbranquiçada.

DILUIÇÃO



- A vacina descongelada deve ser diluída no frasco original com 1,8 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 gauge e técnicas assépticas.

 <p>Puxar o êmbolo até 1,8 mL para retirar o ar do frasco</p>	<ul style="list-style-type: none">• Iguale a pressão do frasco antes de retirar a agulha do batoque de borracha do frasco, retirando 1,8 mL de ar para dentro da seringa de diluição vazia.
 <p>Inverter suavemente x 10</p>	<ul style="list-style-type: none">• Inverta suavemente a dispersão diluída 10 vezes. Não agite.• A vacina diluída deve apresentar-se como uma dispersão esbranquiçada, sem partículas visíveis. Descarte a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.

	<ul style="list-style-type: none">Os frascos diluídos devem ser marcados com a data e hora apropriada.Após a diluição conservar entre 2 °C e 30 °C e utilizar dentro de 6 horas, incluindo qualquer tempo utilizado para o transporte.Não congelar e nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.
<p>Registrar a data e hora apropriada. Usar no prazo de 6 horas após a diluição.</p>	
<p>PREPARAÇÃO DE DOSES INDIVIDUAIS DE 0,3 ML DE COMIRNATY™</p>	
 <p>0,3 mL de vacina diluída</p>	<ul style="list-style-type: none">Após a diluição, o frasco contém 2,25 mL com possibilidade de extração de 6 doses de 0,3 mL.Usando técnica asséptica, limpe o batoque do frasco com um algodão antisséptico de uso único.Retire 0,3 mL de Comirnaty™. <p>Seringas e/ou agulhas de baixo volume morto devem ser usadas para extrair 6 doses de um único frasco. A combinação de seringa de baixo volume morto e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros.</p> <p>Se seringas e agulhas padrão forem usadas, pode não haver volume suficiente para extrair a sexta dose de um único frasco.</p>
	<ul style="list-style-type: none">Cada dose deve conter 0,3 mL de vacina.Se a quantidade de vacina restante no frasco não puder fornecer uma dose completa de 0,3 mL, descarte o frasco e qualquer volume remanescente.Descarte qualquer vacina não utilizada no prazo de 6 horas após a diluição.

Descarte

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Comirnaty™ foi avaliada em participantes com idade igual ou superior a 16 anos em 2 estudos clínicos conduzido nos Estados Unidos, Europa, Turquia, África do Sul e América do Sul. O Estudo BNT162-01 (Estudo 1) envolveu 60 participantes, de 18 a 55 anos de idade. O Estudo C4591001 (Estudo 2) envolveu aproximadamente 44.000 participantes, com 12 anos de idade ou mais.

No Estudo 2, um total de 21 720 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam, pelo menos, 1 dose de Comirnaty™ e um total de 21.728 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam placebo (incluindo 138 e 145 adolescentes com 16 e 17 anos de idade nos grupos da vacina e de placebo, respectivamente). Um total de 20.519 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam 2 doses de Comirnaty™.

No momento da análise do Estudo 2, um total de 19.067 participantes (9.531 participantes que receberam Comirnaty™ e 9.536 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 16 anos foram avaliados quanto à segurança durante, pelo menos, 2 meses após a segunda dose de Comirnaty™. Esta análise incluiu 10.727 participantes (5.350 participantes que receberam Comirnaty™ e 5.377 participantes que receberam placebo) com idade entre os 16 e os 55 anos, e 8.340 participantes (4.181 participantes que receberam Comirnaty™ e 4.159 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 56 anos.

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 16 anos (em ordem das frequências mais altas para as mais baixas) foram dor no local de injeção (>80%), fadiga (>60%), cefaleias (>50%), mialgia e calafrios (>30%), artralgia (>20%), pirexia e inchaço no local de injeção (>10%) e geralmente foram de intensidade leve ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação. Uma frequência inferior de reatogenicidade foi associada à idade mais avançada.

Lista tabelada de reações adversas em estudos clínicos

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão listadas abaixo de acordo com as seguintes categorias de frequência:

- Muito comuns ($\geq 1/10$),
- Comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
- Incomuns ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$),
- Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1.000$),
- Muito raros ($< 1/10.000$),
- Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 8: Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty™

Classe de sistemas de órgãos	Muito comuns (≥ 1/10)	Comuns (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomuns (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia		
Distúrbios do sistema imunitário					Anafilaxia; hipersensibilidade
Distúrbios do foro psiquiátrico			Insônia		
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia			Paralisia facial periférica aguda†	
Distúrbios gastrointestinais		Náusea			
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Artralgia; mialgia		Dor nas extremidades		
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Dor no local de injeção; fadiga; arrepios; pirexia*; inchaço no local de injeção	Rubor no local de injeção	Mal-estar geral; prurido no local de injeção		

* Observou-se uma maior frequência de pirexia após a segunda dose.

† Durante o período de acompanhamento de segurança até a data, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo da vacina de mRNA contra COVID-19. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) no grupo de placebo.

O perfil de segurança em 545 indivíduos que receberam Comirnaty™, e que eram soropositivos para o vírus SARS-CoV-2 no início do estudo, foi semelhante ao observado na população em geral.

Reações adversas a partir da experiência pós-autorização de Comirnaty™

Os eventos a seguir foram identificados como reações adversas durante o uso pós-autorização de Comirnaty™.

Tabela 9. Reações adversas a medicamentos

Classe de sistemas de órgãos	Reações adversas
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia Vômito
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Dor nas extremidades (braço)

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Isto permite um monitoramento contínuo da relação risco-benefício do medicamento. Pedem-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas e que incluam o número de lote se disponível.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos



imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III – DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0481

Farmacêutica Responsável: Liliana R. S. Bersan – CRF-SP nº 19167

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado por:

Polymun Scientific
Immunbiologische Forschung GmbH, Donaustraße 99
3400 Klosterneuburg - Áustria

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12, Puurs, 2870
Bélgica

mibe GmbH Arzneimittel

Münchener Straße 15, 06796
Brehna - Alemanha

Embalado por:

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12, Puurs, 2870
Bélgica

Importado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

COMSUI_05

S@C
0800-0160625
www.wyeth.com.br

A Wyeth é uma empresa do Grupo



Wyeth®



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/04/2021	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/04/2021	1343381/21-4	11961 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Moderada	19/04/2021	VP: <ul style="list-style-type: none"> ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: <ul style="list-style-type: none"> CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 	VP/VPS	225 MCG SUS DIL INJ CT 195 FA VD INCX 0,45ML
19/03/2021	1064964/21-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/03/2021	1064964/21-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/03/2021	VP: <ul style="list-style-type: none"> QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: <ul style="list-style-type: none"> REAÇÕES ADVERSAS 	VP/VPS	225 MCG SUS DIL INJ CT 195 FA VD INCX 0,45ML

05/03/2021	0874272/21-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/03/2021	0874272/21-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/03/2021	<ul style="list-style-type: none"> VP: • IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • DIZERES LEGAIS VPS: • IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • RESULTADOS DE EFICÁCIA • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	225 MCG SUS DIL INJ CT 195 FA VD INC X 0,45ML
05/03/2021	0874025/21-9	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/02/2021	0514216/21-4	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	23/02/2021	<ul style="list-style-type: none"> • VERSÃO INICIAL 	VP/VPS	225 MCG SUS DIL INJ CT 195 FA VD INC X 0,45ML