

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão injetável (injetável).

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Esquema de vacinação primária

Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

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

Intercambialidade

Não existem dados disponíveis sobre a intercambialidade de Nuvaxovid com outras vacinas contra a COVID-19 para concluir o esquema de vacinação primária. Os indivíduos que receberam uma primeira dose de Nuvaxovid devem receber a segunda dose de Nuvaxovid para concluírem o esquema de vacinação.

Dose de reforço

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

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

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

População pediátrica

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

População idosa

Não é necessário ajuste posológico em indivíduos idosos com idade ≥ 65 anos.

Modo de administração

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

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

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

Para precauções a ter em conta antes da administração da vacina, ver secção 4.4.

Para instruções acerca do manuseamento e eliminação da vacina, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados acontecimentos de anafilaxia com Nuvaxovid. Tem de estar sempre prontamente disponível tratamento médico adequado e supervisão para o caso de ocorrência de uma reação anafilática após a administração da vacina.

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

Miocardite e pericardite

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

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

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

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

Reações relacionadas com ansiedade

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

Doença concomitante

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

Trombocitopenia e coagulopatias

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

Indivíduos imunocomprometidos

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

Duração da proteção

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

Limitações da efetividade da vacina

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

Excipientes

Sódio

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

Potássio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

Amamentação

Desconhece-se se Nuvaxovid é excretada no leite humano.

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Nuvaxovid sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança após esquema de vacinação primária

Participantes com idade igual ou superior a 18 anos

As reações adversas mais frequentes após a administração de uma dose do esquema de vacinação primária de Nuvaxovid foram sensibilidade no local da injeção (75%), dor no local da injeção (62%),

fadiga (53%), mialgia (51%), dor de cabeça (50%), mal-estar (41%), artralgia (24%) e náuseas ou vômitos (14%). As reações adversas foram, no geral, ligeiras a moderadas em termos de gravidade, com uma duração mediana inferior ou igual a 2 dias no caso de acontecimentos locais e inferior ou igual a 1 dia no caso de acontecimentos sistémicos após a vacinação.

No geral, verificou-se uma maior incidência de reações adversas em grupos etários mais jovens: em adultos com 18 a < 65 anos de idade do que em pessoas com idade igual ou superior a 65 anos.

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

Após a coadministração com a vacina da gripe sazonal, observaram-se frequências mais elevadas de reações adversas locais no local de injeção de Nuvaxovid (70,1% após a Dose 1 e 85,0% após a Dose 2) e de reações adversas sistémicas (60,1% após a Dose 1 e 69,7% após a Dose 2).

Adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos

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

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

Resumo do perfil de segurança após a dose de reforço

Participantes com idade igual ou superior a 18 anos

As reações adversas mais frequentes notificadas após a receção de uma dose de reforço de Nuvaxovid após o esquema de vacinação primária de duas doses foram a sensibilidade no local da injeção (73%), dor no local da injeção (61%), fadiga (53%), dor muscular (52%), dor de cabeça (46%), mal-estar (41%) e dor articular (26%).

Adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade

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

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

Lista tabelar das reações adversas

Salvo indicação em contrário, as categorias de frequência baseiam-se na segurança de Nuvaxovid, avaliada em 5 ensaios clínicos com um total de 30 070 participantes com idade igual ou superior a 18 anos que receberam pelo menos uma dose do esquema de vacinação primária de duas doses de Nuvaxovid (a duração mediana do seguimento foi de 84 dias após a Dose 2) e num ensaio clínico em que 13 354 participantes receberam uma dose de reforço da vacina pelo menos 6 meses após o esquema de vacinação primária de duas doses (mediana de 11 meses entre a conclusão do esquema de vacinação primária e a dose de reforço).

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

Muito frequentes ($\geq 1/10$),
Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
Pouco frequentes ($1/1000$, $< 1/100$),
Raros ($1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),
Muito raros ($< 1/10\ 000$),
Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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

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

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco frequentes ($1/1000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia		
Doenças do sistema imunitário					Anafilaxia
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia				Parestesia Hipoestesia
Cardiopatias					Miocardite Pericardite
Doenças vasculares			Hipertensão ^d		
Doenças gastrointestinais	Náuseas ou vômitos ^a				
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea Eritema Prurido Urticária		
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia ^a Artralgia ^a				

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco frequentes ($1/1000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sensibilidad e no local da injeção ^a Dor no local da injeção ^a Fadiga ^a Mal-estar ^{a,b}	Vermelhidão no local da injeção ^{a,c} Inchaço no local da injeção ^a Pirexia ^e Dores nas extremidades	Prurido no local da injeção Arrepios	Calor no local da injeção	

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

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

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

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

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

Descrição de determinadas reações adversas

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e incluam o número de lote, se disponível.

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Eficácia clínica

Esquema de vacinação primária

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

Estudo 1 (2019nCoV-301)

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

Participantes com idade igual ou superior a 18 anos

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

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

A população de análise primária de eficácia (designada por “Conjunto de análise de eficácia de acordo com o protocolo” [Per-Protocol Efficacy, PP-EFF]) incluiu 24 784 participantes que receberam Nuvaxovid ($n=16\ 898$) ou placebo ($n=7886$), receberam duas doses (Dose 1 no Dia 0; Dose 2 no Dia 21, mediana de 21 dias [IQR de 21-23], intervalo de 20-60), não revelaram desvios ao protocolo excludentes, e não apresentaram evidência de infecção pelo SARS-CoV-2 ao longo dos 7 dias seguintes à segunda dose.

As características demográficas e de linha basal eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise PP-EFF de participantes que receberam Nuvaxovid, a idade mediana era 47 anos (intervalo: 18 a 95 anos); 88% ($n=14\ 908$) tinham 18 a 64 anos de idade e 12% ($n=1990$) tinham idade igual ou superior a 65 anos; 48% eram do sexo feminino; 94% eram dos EUA e 6% eram do México; 76% eram caucasianos, 11% eram negros ou afro-americanos, 6% eram índios americanos (incluindo nativos americanos) ou nativos do Alasca, e 4% eram asiáticos; 22% eram hispânicos ou latinos. Pelo menos uma comorbilidade preexistente ou característica de estilo de vida associada a um risco aumentado de COVID-19 grave, estava presente em 16 100 (95%) dos participantes. As comorbilidades incluíam: obesidade (índice de massa corporal (IMC) $\geq 30\ kg/m^2$); doença pulmonar crónica; diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovascular; doença renal crónica; ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Outras características de alto risco incluíam idade ≥ 65 anos (com ou sem comorbilidades) ou idade <65 anos com comorbilidades e/ou vivência ou condições de trabalho envolvendo conhecida exposição frequente ao SARS-CoV-2 ou a locais densamente povoados.

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

Tabela 2: Eficácia da vacina contra COVID-19 confirmada por PCR, com início a partir de 7 dias após a segunda vacinação¹ - conjunto de análise PP-EFF; Estudo 2019nCoV-301

Subgrupo	Nuvaxovid			Placebo			% de eficácia da vacina (IC de 95%)
	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%) ²	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas ²	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%) ³	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas ²	
Parâmetro de avaliação de eficácia primário							
Todos os participantes	16 880	18 (0,1)	3,36	7814	72 (0,9)	39,74	91,53% (83,31, 95,70) ^{3,4}

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

² Taxa média de incidência de doença por ano em 1000 pessoas.

³ Com base no modelo log-linear de taxa de incidência de infecção COVID-19 confirmada por PCR, utilizando regressão de Poisson com grupo de tratamento e estratos de idade como efeitos fixos e variação de erro robusta, onde EV = 100 × (1 – risco relativo) (Zou, 2004).

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

A eficácia da vacina Nuvaxovid na prevenção do surgimento de COVID-19 a partir de sete dias após a Dose 2 foi de 91,53% (IC de 95%: 83,31, 95,70). Não foram notificados casos graves de COVID-19 nos 16 880 participantes que receberam Nuvaxovid, comparativamente com 4 casos de COVID-19 grave notificados nos 7886 participantes que receberam placebo no conjunto de análise PP-EFF.

As análises de subgrupos do parâmetro de avaliação de eficácia primário demonstraram estimativas pontuais de eficácia semelhantes para participantes do sexo masculino e feminino e grupos raciais, e entre os participantes com comorbilidades clínicas associadas a risco elevado de COVID-19 grave. Não se verificaram diferenças significativas em termos de eficácia geral da vacina em participantes que tinham risco acrescido de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbilidades que aumentam o risco de COVID-19 grave (p. ex., IMC ≥30 kg/m², doença pulmonar crónica, diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovascular e doença renal crónica).

Os resultados de eficácia refletem a inclusão ocorrida durante o período de tempo no qual estirpes classificadas como Variantes de Preocupação ou Variantes Sob Monitorização estavam predominantemente em circulação nos dois países (EUA e México) onde o estudo foi realizado. Estavam disponíveis dados de sequenciação para 70 dos 90 casos do parâmetro de avaliação (78%). Destes, 54 em 70 (77%) foram identificados como sendo causados por Variantes de Preocupação ou Variantes Sob Monitorização. As Variantes de Preocupação/Variantes Sob Monitorização mais frequentemente identificadas foram Alfa, com 52/90 casos (58%), Beta (2/90, 2%), Gama (3/90, 3%), Iota, com 9/90 casos (10%), e Épsilon (19/90, 21%).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

³ Representa populações (n1, n2) definidas como:

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

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

não falível

Estudo 2 (2019nCoV-302)

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

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

O conjunto de análise de eficácia primária (PP-EFF) incluiu 13 971 participantes que receberam Nuvaxovid (n=6979) ou placebo (n=6992), receberam duas doses (Dose 1 no Dia 0; Dose 2 no Dia 21, mediana de 21 dias (IIQ de 21-23), intervalo de 16-45, não revelaram desvios ao protocolo excludentes, e não apresentaram evidência de infecção pelo SARS-CoV-2 ao longo dos 7 dias seguintes à segunda dose (Tabela 4).

As características demográficas e ao início do estudo eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise PP-EFF para os participantes que receberam Nuvaxovid, a idade mediana era de 56,0 anos (intervalo: 18 a 84 anos); 72% (n=5039) tinham 18 a 64 anos de idade e 28% (n=1940) tinham 65 a 84 anos de idade; 49% eram do sexo feminino; 95% eram caucasianos; 3% eram asiáticos; 1% eram de várias raças, <1% eram negros ou afroamericanos; e <1% eram hispânicos ou latinos; e 45% tinham, pelo menos, uma condição comórbida.

A eficácia da vacina Nuvaxovid na prevenção do surgimento de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 foi de 87,2% (IC de 95%: 78,1, 92,5). Não foram notificados casos de COVID-19 grave nos 6979 participantes que receberam Nuvaxovid, comparativamente com 6 casos de COVID-19 grave notificados nos 6992 participantes que receberam placebo no conjunto de análise PP-EFF.

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

Subgrupo	Nuvaxovid			Placebo			% de eficácia da vacina (IC de 95%)
	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%)	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas ¹	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%)	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas ¹	
Parâmetro de avaliação de eficácia primário							
Todos os participantes	6979	15 (0,2)	9,47	6992	116 (1,7)	73,88	87,2% (78,1, 92,5) ^{2,3}
Análises de subgrupos do parâmetro de avaliação de eficácia primário							
18 a 64 anos de idade	5039	13 (0,3)	18,86	5042	108 (2,1)	158,12	88,1% (79,7, 94,9) ²
65 a 84 anos de idade	1940	2 (0,1) ²	7,08	1950	8 (0,4) ²	28,33	75,0% (-25,3, 97,4) ⁴

¹Taxa média de incidência de doença por ano em 1000 pessoas.

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

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

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

Estes resultados refletem a inclusão ocorrida durante o período de tempo no qual a variante B.1.1.7 (Alfa) esteve em circulação no Reino Unido. A identificação da variante Alfa baseou-se na falha do gene-alvo S em PCR. Estavam disponíveis dados relativos a 118 dos 131 casos do parâmetro de avaliação (90%). Destes, 80 em 118 (68%) foram identificados como a variante Alfa, sendo os outros casos classificados como não Alfa.

Subestudo de coadministração de vacina da gripe sazonal aprovada

No geral, 429 participantes foram covacinados com vacinas da gripe sazonal inativadas; 217 participantes no subestudo receberam Nuvaxovid e 212 receberam placebo. As características demográficas e ao início do estudo eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise de imunogenicidade de acordo com o protocolo (PP-IMM) para os participantes que receberam Nuvaxovid (n=190), a idade mediana era de 40 anos (intervalo: 22 a 70 anos); 94% (n=178) tinham 18 a 64 anos de idade e 6% (n=12) tinham 65 a 84 anos; 43% eram do sexo feminino; 86% eram caucasianos; 14% eram multirraciais ou de minorias étnicas; e 27% tinham, pelo menos, uma condição comórbida. A coadministração não resultou em nenhuma alteração nas respostas imunitárias à vacina da gripe, conforme medido por ensaio de inibição de hemaglutinação (HAI). Foi observada uma redução de 30% nas respostas de anticorpos a Nuvaxovid, conforme avaliado por um ensaio de IgG anti-spike, com taxas de seroconversão semelhantes às observadas em participantes não vacinados, ver secção 4.5 e secção 4.8.

Estudo 3 (2019nCoV-501)

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

A inclusão foi concluída em novembro de 2020.

O conjunto de análise de eficácia primária (PP-EFF) incluiu 2769 participantes que receberam Nuvaxovid (n=1413) ou placebo (n=1356), receberam duas doses (Dose 1 no Dia 0; Dose 2 no Dia 21), não revelaram desvios ao protocolo excludentes, e não apresentaram evidência de infecção pelo SARS-CoV-2 ao longo dos 7 dias seguintes à segunda dose.

As características demográficas e ao início do estudo eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise PP-EFF de participantes que receberam Nuvaxovid, a idade mediana era 28 anos (intervalo: 18 a 84 anos); 39% eram do sexo feminino; 94% eram negros/afroamericanos; 5% eram caucasianos, 3% eram de várias raças; 1% eram asiáticos;; e 2% eram hispânicos ou latinos; e 5,4% eram HIV positivos.

Foi acumulado um total de 168 casos de COVID-19 sintomáticos leves, moderados ou graves entre todos os participantes adultos, seronegativos (para SARS-CoV-2) na situação basal, para a análise completa (Conjunto de Análise PP-EFF) do parâmetro de avaliação primário de eficácia, com 57 (4,0%) casos para Nuvaxovid versus 111 (8,2%) casos para placebo. A eficácia vacinal resultante de Nuvaxovid foi de 50,7% (IC de 95%: 32,8, 63,9).

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

Dose de reforço

Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 18 anos

Estudo 2019nCoV-101, Parte 2

A segurança e imunogenicidade de uma dose de reforço de Nuvaxovid foi avaliada num estudo clínico aleatório de Fase 2, em ocultação para os observadores e controlado por placebo, administrado como dose única de reforço (Estudo 2019nCoV-101, Parte 2) em participantes adultos saudáveis com idades entre os 18 e os 84 anos, seronegativos para SARS-CoV-2 na situação basal. Um total de 254 participantes (Conjunto de Análises Completo) recebeu duas doses de Nuvaxovid (0,5 ml, 5 microgramas com 3 semanas de intervalo) como esquema de vacinação primária. Um subconjunto de 104 participantes recebeu uma dose de reforço de Nuvaxovid aproximadamente 6 meses após ter recebido a Dose 2 do esquema de vacinação primária. Uma única dose de reforço de Nuvaxovid induziu um aumento aproximado de 84,8 vezes nos anticorpos neutralizadores, de um RMG de 68,3 pré-reforço (Dia 189) para um RMG de 5834,3 pós-reforço (Dia 217) e um aumento aproximado de 6,8 vezes de um RMG de pico (14 dias pós-Dose 2) de 855,2.

Estudo 2019nCoV-501

No Estudo 3, um estudo de Fase 2a/b, aleatorizado, em ocultação para o observador, controlado por placebo, a segurança e imunogenicidade da dose de reforço foi avaliada em participantes seronegativos para VIH dos 18 aos 84 anos de idade e pessoas portadoras do VIH clinicamente estáveis dos 18 aos 64 anos de idade seronegativos para SARS-CoV-2 na situação basal. Um total de 1169 participantes (Conjunto de Análise PP-IMM) recebeu uma dose de reforço de Nuvaxovid aproximadamente 6 meses após a conclusão do esquema primário de Nuvaxovid (Dia 201). Um aumento aproximado de 52,2 vezes nos anticorpos neutralizadores foi mostrado de um RMG de 69 pré-reforço (Dia 201) para um RMG de 3603 pós-reforço (Dia 236) e um aumento aproximado de 5,2 vezes de um RMG de pico (14 dias pós-Dose 2) de 690.

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

O ensaio independente, multicêntrico, aleatorizado, controlado e iniciado por um investigador de Fase 2 (CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) investigou a imunogenicidade de um reforço em adultos com 30 anos ou mais, sem historial de infecção por SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente. A Nuvaxovid foi administrada pelo menos 70 dias após a conclusão de um esquema de vacinação primária ChAdOx1 nCov-19 (Oxford–AstraZeneca) ou pelo menos 84 dias após a conclusão de um esquema de vacinação primária BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). Os títulos de anticorpos

neutralizadores medidos por um ensaio do tipo selvagem foram avaliados 28 dias após a dose de reforço. No grupo designado para receber Nuvaxovid, 115 participantes receberam um esquema de vacinação primária de duas doses de ChAdOx1 nCov-19 e 114 participantes receberam um esquema de vacinação primária de duas doses de BNT162b2, antes de receberem uma dose única de reforço (0,5 ml) de Nuvaxovid. A Nuvaxovid demonstrou uma resposta de reforço, independentemente da vacina utilizada no esquema de vacinação primária.

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

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

População idosa

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Genotoxicidade e carcinogenicidade

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

Toxicidade reprodutiva

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidrogenofosfato dissódico heptahidratado
Dihidrogenofosfato de sódio monohidratado

Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

Adjuvante (Matrix-M)

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

Para o adjuvante: ver também secção 2.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

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

A vacina Nuvaxovid por abrir demonstrou permanecer estável até 12 horas a 25°C. O armazenamento a 25°C não é o armazenamento ou condições de envio recomendados, mas pode orientar decisões para utilização em caso de variações temporárias de temperatura durante os 9 meses de armazenamento entre 2 °C e 8 °C.

Frasco para injetáveis perfurado

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

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

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Não congelar.

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis multidose

Frasco para injetáveis com 5 doses

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

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

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

Frasco para injetáveis com 10 doses

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

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento e administração

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

Preparação para utilização

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

Inspecione o frasco para injetáveis

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

Administrar a vacina

- Cada frasco para injetáveis contém uma quantidade adicional, para garantir que pode ser extraído um máximo de 5 doses (frasco para injetáveis de 2,5 ml) ou 10 doses (frasco para injetáveis de 5 ml) de 0,5 ml cada.

- Cada dose de 0,5 ml é extraída para uma agulha estéril e seringa estéril, para ser administrada por injeção intramuscular, preferencialmente no músculo deltóide na parte superior do braço.
 - Não misture a vacina na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.
 - Não junte o excesso de vacina proveniente de vários frascos para injetáveis.

Conservação após a primeira punção com agulha

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

Eliminar

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

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
França

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

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

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

Data da primeira autorização: 20 de dezembro de 2021

Data da última renovação: 03 de outubro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Estes são frascos para injetáveis unidose ou multidose.

Um frasco para injetáveis unidose contém 1 dose de 0,5 ml, ver secção 6.5.

Um frasco para injetáveis multidose contém 5 doses de 0,5 ml por frasco para injetáveis, ver secção 6.5.

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

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão injetável (injetável).

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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

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

Indivíduos imunocomprometidos

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

População pediátrica

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

População idosa

Não é necessário ajuste posológico em indivíduos idosos com idade ≥ 65 anos.

Modo de administração

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

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

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

Para precauções a ter em conta antes da administração da vacina, ver secção 4.4.

Para instruções acerca do manuseamento e eliminação da vacina, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados acontecimentos de anafilaxia com Nuvaxovid. Tem de estar sempre prontamente disponível tratamento médico adequado e supervisão para o caso de ocorrência de uma reação anafilática após a administração da vacina.

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

Miocardite e pericardite

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

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

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

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

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

Reações relacionadas com ansiedade

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

Doença concomitante

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

Trombocitopenia e coagulopatias

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

Indivíduos imunocomprometidos

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

Duração da proteção

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

Limitações da efetividade da vacina

É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos até 7 dias após a sua vacinação. Como acontece com todas as vacinas, a vacinação com Nuvaxovid XBB.1.5 pode não proteger todos os receptores da vacina.

Excipientes

Sódio

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

Potássio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

Amamentação

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

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Nuvaxovid XBB.1.5 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Nuvaxovid (Estirpe original de Wuhan)

Resumo do perfil de segurança após esquema de vacinação primária

Participantes com idade igual ou superior a 18 anos

As reações adversas mais frequentes após a administração de uma dose do esquema de vacinação primária de Nuvaxovid foram sensibilidade no local da injeção (75%), dor no local da injeção (62%), fadiga (53%), mialgia (51%), dor de cabeça (50%), mal-estar (41%), artralgia (24%) e náuseas ou vômitos (14%). As reações adversas foram, no geral, ligeiras a moderadas em termos de gravidade, com uma duração mediana inferior ou igual a 2 dias no caso de acontecimentos locais e inferior ou igual a 1 dia no caso de acontecimentos sistémicos após a vacinação.

No geral, verificou-se uma maior incidência de reações adversas em grupos etários mais jovens: em adultos com 18 a < 65 anos de idade do que em pessoas com idade igual ou superior a 65 anos.

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

Após a coadministração com a vacina da gripe sazonal, observaram-se frequências mais elevadas de reações adversas locais no local de injeção de Nuvaxovid (70,1% após a Dose 1 e 85,0% após a Dose 2) e de reações adversas sistémicas (60,1% após a Dose 1 e 69,7% após a Dose 2).

Adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos

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

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

Resumo do perfil de segurança após a dose de reforço

Participantes com idade igual ou superior a 18 anos

As reações adversas mais frequentes notificadas após a receção de uma dose de reforço de Nuvaxovid após o esquema de vacinação primária de duas doses foram a sensibilidade no local da injeção (73%), dor no local da injeção (61%), fadiga (53%), dor muscular (52%), dor de cabeça (46%), mal-estar (41%) e dor articular (26%).

Adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade

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

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

Nuvaxovid XBB.1.5 (Nuvaxovid adaptada à Ómicron)

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

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

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

Lista tabelar das reações adversas

Salvo indicação em contrário, as categorias de frequência baseiam-se na segurança de Nuvaxovid, avaliada em 5 ensaios clínicos com um total de 30 070 participantes com idade igual ou superior a 18 anos que receberam pelo menos uma dose do esquema de vacinação primária de duas doses de Nuvaxovid (a duração mediana do seguimento foi de 84 dias após a Dose 2) e num ensaio clínico em que 13 354 participantes receberam uma dose de reforço da vacina pelo menos 6 meses após o esquema de vacinação primária de duas doses (mediana de 11 meses entre a conclusão do esquema de vacinação primária e a dose de reforço).

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

Muito frequentes ($\geq 1/10$),
 Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
 Pouco frequentes ($1/1000$, $< 1/100$),
 Raros ($1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),
 Muito raros ($< 1/10\ 000$),
 Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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

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

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco frequentes ($1/1000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia		
Doenças do sistema imunitário					Anafilaxia
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia				Parestesia Hipoestesia
Cardiopatias					Miocardite

					Pericardite
Doenças vasculares			Hipertensão ^d		
Doenças gastrointestinais	Náuseas ou vômitos ^a				
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea Eritema Prurido Urticária		
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia ^a Artralgia ^a				
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sensibilidad e no local da injeção ^a Dor no local da injeção ^a Fadiga ^a Mal-estar ^{a,b}	Vermelhidão no local da injeção ^{a,c} Inchaço no local da injeção ^a Pirexia ^e Dores nas extremidades	Prurido no local da injeção Arrepios	Calor no local da injeção	

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

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

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

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

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

Descrição de determinadas reações adversas

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e incluam o número de lote, se disponível.

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Nuvaxovid XBB.1.5 (Nuvaxovid adaptada à Ómicron)

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

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

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

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

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

As análises de imunogenicidade exploratórias incluíram uma avaliação do rácio de TMG de ID_{50} e da diferença em termos de taxas de resposta serológica da vacina Nuvaxovid monovalente contra a Ómicron BA.5 comparativamente com a vacina Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan). A razão de TMG após a dose de reforço com a vacina Nuvaxovid monovalente contra a Ómicron BA.5 comparativamente com a dose de reforço da vacina Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan) foi de 2,5 (IC de 95% bilaterais: 2,10, 2,94). A diferença, em termos de taxas de resposta serológica, entre a dose de reforço com a vacina Nuvaxovid monovalente contra a Ómicron BA.5 e a dose de reforço com a vacina Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan) foi de 33,2% (IC de 95% bilaterais: 25,4%, 40,7%).

Embora não tenham sido formalmente avaliadas, estas respostas teriam cumprido os três critérios de sucesso para o estudo.

Tabela 2: Títulos de anticorpos neutralizadores de pseudovírus Ómicron BA.5 e de Wuhan (ID₅₀) e taxas de resposta serológica após vacinação de reforço com a vacina Nuvaxovid monovalente BA.5, a vacina Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan) e a vacina Nuvaxovid bivalente contra a estirpe original/Ómicron BA.5 – subconjunto de ensaio de neutralização de pseudovírus PP; estudo 2019nCoV-311 – Parte 2

Parâmetros	Participantes com idade ≥ 18 anos			Bivalente vs. estirpe original Cumprimento do teste de hipóteses	Monovalente Ómicron BA.5 vs. estirpe original	Monovalente Ómicron BA.5 vs. bivalente			
	Nuvaxovid monovalente contra Ómicron BA.5	Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan)	Nuvaxovid bivalente contra estirpe original/Ómicron BA.5						
Neutralização de pseudovírus Ómicron BA.5									
Situação basal¹									
n1	236	227	231						
TMG (ID ₅₀)	348,4	326,6	293,3						
IC de 95% ²	283,9, 427,6	260,0, 410,4	237,3, 362,6						
Dia 28									
n1	235	227	231	RTMG , critério de superioridade de LI do IC de 95% > 1,0					
TMG ajustado ³	1279,1	515,1	1017,8	2,0 SIM	2,5 NT	1,3 NT			
IC de 95% ²	1119,7, 1461,1	450,4, 589,0	891,0, 1162,6	1,69, 2,33	2,10, 2,94	1,06, 1,50			
AMG relativamente ao Dia 0	4,4	1,8	3,6						
IC de 95% ²	3,8, 5,1	1,6, 2,0	3,2, 4,2	Diferença em TRS ⁶ Critério de não-inferioridade de LI do IC de 95% > -5%					
Aumento da TRS ≥ 4 vezes, ⁴ n3/n2 (%)	107/235 (45,5)	28/227 (12,3)	92/231 (39,8)	27,5 SIM	33,2 NT	5,7 NT			
IC de 95% ⁵	39,0, 52,1	8,4, 17,3	33,5, 46,5	19,8, 35,0	25,4, 40,7	-3,3, 14,6			
Neutralização de pseudovírus ancestral (Wuhan)									
Situação basal¹									
n1	236	227	230						
TMG (ID ₅₀)	1355,4	1259,7	1222,1						
IC de 95% ²	1141,7, 1609,2	1044,1, 1519,8	1024,5, 1457,9						
Dia 28									
n1	236	227	231	RTMG , critério de não-inferioridade de LI do IC de 95% > 0,67					
TMG ajustado ³	2010,2	2205,6	2211,1	1,0 SIM	0,9	0,9			

IC de 95% ²	1766,6, 2310,1	1926,4, 2525,1	1932,9, 2529,3	0,84, 1,20	0,78, 1,08	0,77, 1,09
AMG relativamente ao Dia 0	1,6	1,9	1,9			
IC de 95% ²	1,4, 1,9	1,6, 2,1	1,6, 2,2	Diferença em TRS ⁶		
Aumento da TRS \geq 4 vezes, ⁴ n3/n2 (%)	53/236 (22,5)	52/227 (22,9)	54/230 (23,5)	0,6	-0,4	-1,0
IC de 95% ⁵	17,3, 28,3	17,6, 28,9	18,2, 29,5	-7,2, 8,3	-8,1, 7,2	-8,7, 6,6

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; AMG = aumento da média geométrica; TMG = título médio geométrico; RTMG = razão de títulos médios geométricos; ID₅₀ = 50% da diluição inibitória; LI = limite inferior; LIQ = limite inferior de quantificação; n1 = número de participantes no conjunto de análise PP-IMM específico do ensaio em cada consulta sem dados em falta; n2 = número de participantes no conjunto de análise PP-IMM específico do ensaio sem dados em falta no Dia 0 e no Dia 28; n3 = número de participantes que revelaram um aumento \geq 4 vezes, com percentagens calculadas com base em n2 como denominador; NT = não testado; PP-IMM = imunogenicidade de acordo com o protocolo; TRS = taxa de resposta serológica.

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

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

³ Foi realizada uma ANCOVA com grupo de vacina e grupo etário (18 - 54, \geq 55 anos) como efeitos fixos e valor na situação basal (Dia 0) como covariável, que incluiu todos os grupos de vacinas, para estimar o TMG ajustado para todos os grupos de vacinas. Cada comparação emparelhada incluiu os dados de apenas dois grupos, para estimar a RTMG ajustada entre os dois grupos de vacinas. A diferença média entre grupos de vacinas e os limites do IC correspondente foram depois exponenciados para obter a razão de TMG ID₅₀ e os IC de 95% correspondentes.

⁴ A TRS foi definida como a percentagem de participantes em cada consulta pós-vacinação com um aumento do título \geq 4 vezes no nível de ID₅₀ desde a situação basal, se o valor da situação basal fosse igual ou superior ao LIQ, ou \geq 4 vezes superior ao LIQ se o valor na situação basal fosse inferior ao LIQ, e calculado com base em n2 como denominador.

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

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

Nuvaxovid (Estirpe original de Wuhan)

Eficácia clínica

Esquema de vacinação primária

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

Estudo 1 (2019nCoV-301)

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

Participantes com idade igual ou superior a 18 anos

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

laboratorialmente. Foram incluídos no estudo participantes com comorbilidade subjacente clinicamente estável, bem como participantes com infecção pelo VIH bem controlada.

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

A população de análise primária de eficácia (designada por “Conjunto de análise de eficácia de acordo com o protocolo” [Per-Protocol Efficacy, PP-EFF]) incluiu 24 784 participantes que receberam Nuvaxovid ($n=16\ 898$) ou placebo ($n=7886$), receberam duas doses (Dose 1 no Dia 0; Dose 2 no Dia 21, mediana de 21 dias [IQR de 21-23], intervalo de 20-60), não revelaram desvios ao protocolo excludentes, e não apresentaram evidência de infecção pelo SARS-CoV-2 ao longo dos 7 dias seguintes à segunda dose.

As características demográficas e de linha basal eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise PP-EFF de participantes que receberam Nuvaxovid, a idade mediana era 47 anos (intervalo: 18 a 95 anos); 88% ($n=14\ 908$) tinham 18 a 64 anos de idade e 12% ($n=1990$) tinham idade igual ou superior a 65 anos; 48% eram do sexo feminino; 94% eram dos EUA e 6% eram do México; 76% eram caucasianos, 11% eram negros ou afro-americanos, 6% eram índios americanos (incluindo nativos americanos) ou nativos do Alasca, e 4% eram asiáticos; 22% eram hispânicos ou latinos. Pelo menos uma comorbilidade preexistente ou característica de estilo de vida associada a um risco aumentado de COVID-19 grave, estava presente em 16 100 (95%) dos participantes. As comorbilidades incluíam: obesidade (índice de massa corporal (IMC) $\geq 30\ kg/m^2$); doença pulmonar crônica; diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovascular; doença renal crônica; ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Outras características de alto risco incluíam idade ≥ 65 anos (com ou sem comorbilidades) ou idade <65 anos com comorbilidades e/ou vivência ou condições de trabalho envolvendo conhecida exposição frequente ao SARS-CoV-2 ou a locais densamente povoados.

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

Tabela 3: Eficácia da vacina contra COVID-19 confirmada por PCR, com início a partir de 7 dias após a segunda vacinação¹ - conjunto de análise PP-EFF; Estudo 2019nCoV-301

Subgrupo	Nuvaxovid			Placebo			% de eficácia da vacina (IC de 95%)
	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%) ²	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas ²	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%) ³	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas ²	
Parâmetro de avaliação de eficácia primário							
Todos os participantes	16 880	18 (0,1)	3,36	7814	72 (0,9)	39,74	91,53% (83,31, 95,70) ^{3,4}

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

² Taxa média de incidência de doença por ano em 1000 pessoas.

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

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

A eficácia da vacina Nuvaxovid na prevenção do surgimento de COVID-19 a partir de sete dias após a Dose 2 foi de 91,53% (IC de 95%: 83,31, 95,70). Não foram notificados casos graves de COVID-19 nos 16 880 participantes que receberam Nuvaxovid, comparativamente com 4 casos de COVID-19 grave notificados nos 7886 participantes que receberam placebo no conjunto de análise PP-EFF.

As análises de subgrupos do parâmetro de avaliação de eficácia primário demonstraram estimativas pontuais de eficácia semelhantes para participantes do sexo masculino e feminino e grupos raciais, e entre os participantes com comorbilidades clínicas associadas a risco elevado de COVID-19 grave. Não se verificaram diferenças significativas em termos de eficácia geral da vacina em participantes que tinham risco acrescido de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbilidades que aumentam o risco de COVID-19 grave (p. ex., IMC ≥ 30 kg/m², doença pulmonar crónica, diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovascular e doença renal crónica).

Os resultados de eficácia refletem a inclusão ocorrida durante o período de tempo no qual estirpes classificadas como Variantes de Preocupação ou Variantes Sob Monitorização estavam predominantemente em circulação nos dois países (EUA e México) onde o estudo foi realizado. Estavam disponíveis dados de sequenciação para 70 dos 90 casos do parâmetro de avaliação (78%). Destes, 54 em 70 (77%) foram identificados como sendo causados por Variantes de Preocupação ou Variantes Sob Monitorização. As Variantes de Preocupação/Variantes Sob Monitorização mais frequentemente identificadas foram Alfa, com 52/90 casos (58%), Beta (2/90, 2%), Gama (3/90, 3%), Iota, com 9/90 casos (10%), e Épsilon (19/90, 21%).

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

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

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

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

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

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

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

Uma análise da resposta de anticorpos neutralizadores do SARS-CoV-2, 14 dias após a Dose 2 (Dia 35), foi conduzida em participantes adolescentes seronegativos à nucleoproteína (NP) anti-SARS-

CoV-2 e PCR-negativo na linha basal. As respostas de anticorpos neutralizadores foram comparadas com aquelas observadas em participantes adultos seronegativos/PCR-negativos com idades compreendidas entre os 18 e os 25 anos, que faziam parte do estudo principal em adultos (Conjunto de análises de imunogenicidade segundo o protocolo (PP-IMM)) tal como apresentado na Tabela 4. A não-inferioridade obrigava a que os 3 critérios que se seguem fossem cumpridos: o limite inferior do IC de 95% para os títulos das razões médias geométricas (RMG) (RMG 12 aos 17 anos/RMG 18 aos 25 anos) > 0,67; estimativa de pontos da razão de RMG \geq 0,82; e o limite inferior do IC de 95% de dois lados para a diferença das taxas de seroconversão (SCR) (SCR 12 aos 17 anos menos SCR 18 aos 25 anos) > -10%. Estes critérios de não-inferioridade foram cumpridos.

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

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

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

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

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

³ Representa populações (n1, n2) definidas como:

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

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

Estudo 2 (2019nCoV-302)

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

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

O conjunto de análise de eficácia primária (PP-EFF) incluiu 13 971 participantes que receberam Nuvaxovid (n=6979) ou placebo (n=6992), receberam duas doses (Dose 1 no Dia 0; Dose 2 no Dia 21, mediana de 21 dias (IIQ de 21-23), intervalo de 16-45, não revelaram desvios ao protocolo excludentes, e não apresentaram evidência de infecção pelo SARS-CoV-2 ao longo dos 7 dias seguintes à segunda dose (Tabela 5).

As características demográficas e ao início do estudo eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise PP-EFF para os participantes que receberam Nuvaxovid, a idade mediana era de 56,0 anos (intervalo: 18 a 84 anos); 72% (n=5039) tinham 18 a 64 anos de idade e 28% (n=1940) tinham 65 a 84 anos de idade; 49% eram do sexo feminino; 95% eram caucasianos; 3% eram asiáticos; 1% eram de várias raças, <1% eram negros ou afroamericanos; e <1% eram hispânicos ou latinos; e 45% tinham, pelo menos, uma condição comórbida.

A eficácia da vacina Nuvaxovid na prevenção do surgimento de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 foi de 87,2% (IC de 95%: 78,1, 92,5). Não foram notificados casos de COVID-19 grave nos 6979 participantes que receberam Nuvaxovid, comparativamente com 6 casos de COVID-19 grave notificados nos 6992 participantes que receberam placebo no conjunto de análise PP-EFF.

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

Subgrupo	Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan)			Placebo			% de eficácia da vacina (IC de 95%)
	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%)	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas ¹	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%)	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas ¹	
Parâmetro de avaliação de eficácia primário							
Todos os participantes	6979	15 (0,2)	9,47	6992	116 (1,7)	73,88	87,2 (78,1, 92,5) ^{2,3}
Análises de subgrupos do parâmetro de avaliação de eficácia primário							
18 a 64 anos de idade	5039	13 (0,3)	18,86	5042	108 (2,1)	158,12	88,1% (78,8, 93,3) ²
65 a 84 anos de idade	1940	2 (0,1) ²	7,08	1950	8 (0,4) ²	28,33	75,0% (-25,3, 97,4) ⁴

¹Taxa média de incidência de doença por ano em 1000 pessoas.

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

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

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

Estes resultados refletem a inclusão ocorrida durante o período de tempo no qual a variante B.1.1.7 (Alfa) esteve em circulação no Reino Unido. A identificação da variante Alfa baseou-se na falha do gene-alvo S em PCR. Estavam disponíveis dados relativos a 118 dos 131 casos do parâmetro de avaliação (90%). Destes, 80 em 118 (68%) foram identificados como a variante Alfa, sendo os outros casos classificados como não Alfa.

Subestudo de coadministração de vacina da gripe sazonal aprovada

No geral, 429 participantes foram covacinados com vacinas da gripe sazonal inativadas; 217 participantes no subestudo receberam Nuvaxovid e 212 receberam placebo. As características

demográficas e ao início do estudo eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise de imunogenicidade de acordo com o protocolo (PP-IMM) para os participantes que receberam Nuvaxovid (n=190), a idade mediana era de 40 anos (intervalo: 22 a 70 anos); 94% (n=178) tinham 18 a 64 anos de idade e 6% (n=12) tinham 65 a 84 anos; 43% eram do sexo feminino; 86% eram caucasianos; 14% eram multirraciais ou de minorias étnicas; e 27% tinham, pelo menos, uma condição comórbida. A coadministração não resultou em nenhuma alteração nas respostas imunitárias à vacina da gripe, conforme medido por ensaio de inibição de hemaglutinação (HAI). Foi observada uma redução de 30% nas respostas de anticorpos a Nuvaxovid, conforme avaliado por um ensaio de IgG anti-spike, com taxas de seroconversão semelhantes às observadas em participantes não vacinados, ver secção 4.5 e secção 4.8.

Estudo 3 (2019nCoV-501)

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

A inclusão foi concluída em novembro de 2020.

O conjunto de análise de eficácia primária (PP-EFF) incluiu 2769 participantes que receberam Nuvaxovid (n=1413) ou placebo (n=1356), receberam duas doses (Dose 1 no Dia 0; Dose 2 no Dia 21), não revelaram desvios ao protocolo excludentes, e não apresentaram evidência de infecção pelo SARS-CoV-2 ao longo dos 7 dias seguintes à segunda dose.

As características demográficas e ao início do estudo eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise PP-EFF de participantes que receberam Nuvaxovid, a idade mediana era 28 anos (intervalo: 18 a 84 anos); 39% eram do sexo feminino; 94% eram negros/afroamericanos; 5% eram caucasianos, 3% eram de várias raças; 1% eram asiáticos;; e 2% eram hispânicos ou latinos; e 5,4% eram HIV positivos.

Foi acumulado um total de 168 casos de COVID-19 sintomáticos leves, moderados ou graves entre todos os participantes adultos, seronegativos (para SARS-CoV-2) na situação basal, para a análise completa (Conjunto de Análise PP-EFF) do parâmetro de avaliação primário de eficácia, com 57 (4,0%) casos para Nuvaxovid versus 111 (8,2%) casos para placebo. A eficácia vacinal resultante de Nuvaxovid foi de 50,7% (IC de 95%: 32,8, 63,9).

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

Dose de reforço

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

A segurança e imunogenicidade de uma dose de reforço de Nuvaxovid foi avaliada num estudo clínico aleatório de Fase 2, em ocultação para os observadores e controlado por placebo, administrado como dose única de reforço (Estudo 2019nCoV-101, Parte 2) em participantes adultos saudáveis com idades entre os 18 e os 84 anos, seronegativos para SARS-CoV-2 na situação basal. Um total de 254 participantes (Conjunto de Análises Completo) recebeu duas doses de Nuvaxovid (0,5 ml, 5 microgramas com 3 semanas de intervalo) como esquema de vacinação primária. Um subconjunto de 104 participantes recebeu uma dose de reforço de Nuvaxovid aproximadamente 6 meses após ter recebido a Dose 2 do esquema de vacinação primária. Uma única dose de reforço de Nuvaxovid induziu um aumento aproximado de 84,8 vezes nos anticorpos neutralizadores, de um RMG de 68,3 pré-reforço (Dia 189) para um RMG de 5834,3 pós-reforço (Dia 217) e um aumento aproximado de 6,8 vezes de um RMG de pico (14 dias pós-Dose 2) de 855,2.

Estudo 2019nCoV-501

No Estudo 3, um estudo de Fase 2a/b, aleatorizado, em ocultação para o observador, controlado por placebo, a segurança e imunogenicidade da dose de reforço foi avaliada em participantes seronegativos para VIH dos 18 aos 84 anos de idade e pessoas portadoras do VIH clinicamente estáveis dos 18 aos 64 anos de idade seronegativos para SARS-CoV-2 na situação basal. Um total de 1169 participantes (Conjunto de Análise PP-IMM) recebeu uma dose de reforço de Nuvaxovid aproximadamente 6 meses após a conclusão do esquema primário de Nuvaxovid (Dia 201). Um aumento aproximado de 52,2 vezes nos anticorpos neutralizadores foi mostrado de um RMG de 69 pré-reforço (Dia 201) para um RMG de 3603 pós-reforço (Dia 236) e um aumento aproximado de 5,2 vezes de um RMG de pico (14 dias pós-Dose 2) de 690.

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

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

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

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

População idosa

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Genotoxicidade e carcinogenicidade

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

Toxicidade reprodutiva

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

Adjuvante (Matrix-M)

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

Para o adjuvante: ver também secção 2.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

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

A vacina Nuvaxovid XBB.1.5 por abrir demonstrou permanecer estável até 12 horas a 25 °C. O armazenamento a 25 °C não é o armazenamento ou condições de envio recomendados, mas pode orientar decisões para utilização em caso de variações temporárias de temperatura durante os 9 meses de armazenamento entre 2 °C e 8 °C.

Frasco para injetáveis multidose perfurado

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

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

Frasco para injetáveis unidose perfurado

Do ponto de vista microbiológico, após a abertura, a vacina deve ser utilizada imediatamente. O frasco para injetáveis unidose deve ser eliminado após extrair e administrar uma dose, ver secção 6.6.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Não congelar.

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis unidose

0,5 ml de dispersão num frasco para injetáveis (vidro do tipo I) com uma rolha (borracha de bromobutilo) e um selo de alumínio com tampa destacável de plástico azul.

Cada frasco para injetáveis contém 1 dose de 0,5 ml.

Apresentação: 1 frasco para injetáveis unidose ou 10 frascos para injetáveis unidose

Frasco para injetáveis multidose

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

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento e administração

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

Preparação para utilização

- A vacina é fornecida pronta a utilizar.

- A vacina por abrir deve ser armazenada entre 2 °C e 8 °C e mantida dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.
- Imediatamente antes da utilização, retire o frasco para injetáveis da vacina da embalagem exterior no frigorífico.
- Frasco para injetáveis unidose
 - Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso após extrair e administrar uma dose de 0,5 ml.
- Frasco para injetáveis multidose
 - Utilize no prazo de 12 horas se conservado entre 2 °C e 8 °C ou no prazo de 6 horas se conservado à temperatura ambiente (temperatura máxima de 25 °C) após a primeira punção com agulha. Registe a data e hora de eliminação no rótulo do frasco para injetáveis.

Inspecione o frasco para injetáveis

- Rode suavemente o frasco para injetáveis antes da extração da dose. Não agite. Rode suavemente o frasco para injetáveis multidose antes de cada extração de dose adicional.
- Cada frasco para injetáveis contém uma dispersão incolor a ligeiramente amarelada, transparente a ligeiramente opalescente, sem partículas visíveis.
- Inspecione visualmente o conteúdo do frasco para injetáveis, para deteção de partículas visíveis e/ou descoloração antes da administração. Não administre a vacina se alguma destas situações se verificar.

Administrar a vacina

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

Conservação após a primeira punção com agulha do frasco para injetáveis multidose

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

Eliminar

- Frasco para injetáveis unidose
 - Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso após extrair e administrar uma dose.
- Frasco para injetáveis multidose
 - Elimine esta vacina se não utilizada no prazo de 12 horas quando conservada entre 2 °C e 8 °C ou no prazo de 6 horas quando conservada à temperatura ambiente após a primeira punção com agulha do frasco para injetáveis, ver secção 6.3.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
França

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

EU/1/21/1618/005	10 frascos para injetáveis unidose (1 dose por frasco para injetáveis)
EU/1/21/1618/006	10 frascos para injetáveis multidose (5 doses por frasco para injetáveis)
EU/1/21/1618/008	2 frascos para injetáveis multidose (5 doses por frasco para injetáveis)
EU/1/21/1618/010	1 frasco para injetáveis unidose (1 dose por frasco para injetáveis)

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

Data da primeira autorização: 20 de dezembro de 2021

Data da última renovação: 03 de outubro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nuvaxovid JN.1 dispersão injetável
Vacina contra a COVID-19 (recombinante, adjuvada)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Estes são frascos para injetáveis unidose.

Um frasco para injetáveis unidose contém 1 dose de 0,5 ml, ver secção 6.5.

Uma dose (0,5 ml) contém 5 microgramas de proteína *Spike* do SARS-CoV-2 (Ómicron JN.1)*, e é adjuvada com Matrix-M.

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão injetável (injetável).

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Nuvaxovid JN.1 é indicada para imunização ativa, para prevenção da COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos.

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Nuvaxovid JN.1 é administrada por via intramuscular como uma dose única (0,5 ml) em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos, independentemente do estado de vacinação anterior.

Para indivíduos previamente vacinados com uma vacina contra a COVID-19, Nuvaxovid JN.1 deve ser administrada, pelo menos 3 meses após a dose mais recente de uma vacina contra a COVID-19.

Indivíduos imunocomprometidos

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de Nuvaxovid JN.1 em crianças com menos de 12 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

População idosa

Não é necessário ajuste posológico em indivíduos idosos com idade ≥ 65 anos.

Modo de administração

Nuvaxovid JN.1 destina-se apenas a injeção intramuscular, preferencialmente no músculo deltoide da parte superior do braço.

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

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

Para precauções a ter em conta antes da administração da vacina, ver secção 4.4.

Para instruções acerca do manuseamento e eliminação da vacina, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados acontecimentos de anafilaxia com Nuvaxovid. Tem de estar sempre prontamente disponível tratamento médico adequado e supervisão para o caso de ocorrência de uma reação anafilática após a administração da vacina.

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

Miocardite e pericardite

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

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

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

Os vacinados (incluindo pais ou cuidadores) devem receber instruções no sentido de procurar assistência médica imediata caso desenvolvam sintomas indicativos de miocardite ou pericardite, tais como dor torácica (aguda e persistente), dispneia ou palpitações após a vacinação. Os profissionais de saúde devem consultar as orientações e/ou especialistas para diagnosticar e tratar estas doenças.

Reações relacionadas com ansiedade

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

Doença concomitante

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

Trombocitopenia e coagulopatias

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

Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina foram avaliadas num número limitado de indivíduos imunocomprometidos. A eficácia de Nuvaxovid JN.1 pode ser menor em indivíduos imunossuprimidos.

Duração da proteção

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

Limitações da efetividade da vacina

É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos até 7 dias após a sua vacinação. Como acontece com todas as vacinas, a vacinação com Nuvaxovid JN.1 pode não proteger todos os receptores da vacina.

Excipientes

Sódio

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

Potássio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

A administração concomitante de Nuvaxovid JN.1 com outras vacinas não foi estudada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

A utilização de Nuvaxovid JN.1 só deve ser considerada durante a gravidez quando os potenciais benefícios superarem eventuais riscos potenciais para a mãe e para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se Nuvaxovid JN.1 é excretada no leite humano.

Não são esperados quaisquer efeitos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados, porque a exposição sistémica da mulher a amamentar à Nuvaxovid JN.1 é negligenciável.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Nuvaxovid JN.1 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Nuvaxovid (Estirpe original de Wuhan)

Resumo do perfil de segurança após esquema de vacinação primária

Participantes com idade igual ou superior a 18 anos

As reações adversas mais frequentes após a administração de uma dose do esquema de vacinação primária de Nuvaxovid foram sensibilidade no local da injeção (75%), dor no local da injeção (62%), fadiga (53%), mialgia (51%), dor de cabeça (50%), mal-estar (41%), artralgia (24%) e náuseas ou vômitos (14%). As reações adversas foram, no geral, ligeiras a moderadas em termos de gravidade, com uma duração mediana inferior ou igual a 2 dias no caso de acontecimentos locais e inferior ou igual a 1 dia no caso de acontecimentos sistémicos após a vacinação.

No geral, verificou-se uma maior incidência de reações adversas em grupos etários mais jovens: em adultos com 18 a < 65 anos de idade do que em pessoas com idade igual ou superior a 65 anos.

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

Após a coadministração com a vacina da gripe sazonal, observaram-se frequências mais elevadas de reações adversas locais no local de injeção de Nuvaxovid (70,1% após a Dose 1 e 85,0% após a Dose 2) e de reações adversas sistémicas (60,1% após a Dose 1 e 69,7% após a Dose 2).

Adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos

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

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

Resumo do perfil de segurança após a dose de reforço

Participantes com idade igual ou superior a 18 anos

As reações adversas mais frequentes notificadas após a receção de uma dose de reforço de Nuvaxovid após o esquema de vacinação primária de duas doses foram a sensibilidade no local da injeção (73%), dor no local da injeção (61%), fadiga (53%), dor muscular (52%), dor de cabeça (46%), mal-estar (41%) e dor articular (26%).

Adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade

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

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

Nuvaxovid JN.1 (Nuvaxovid adaptada à Ómicron)

A segurança de Nuvaxovid JN.1 é inferida dos dados de segurança da vacina Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan) e dos dados de segurança da vacina adaptada à Ómicron BA.5.

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

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

Lista tabelar das reações adversas

Salvo indicação em contrário, as categorias de frequência baseiam-se na segurança de Nuvaxovid, avaliada em 5 ensaios clínicos com um total de 30 070 participantes com idade igual ou superior a 18 anos que receberam pelo menos uma dose do esquema de vacinação primária de duas doses de Nuvaxovid (a duração mediana do seguimento foi de 84 dias após a Dose 2) e num ensaio clínico em que 13 354 participantes receberam uma dose de reforço da vacina pelo menos 6 meses após o esquema de vacinação primária de duas doses (mediana de 11 meses entre a conclusão do esquema de vacinação primária e a dose de reforço).

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

Muito frequentes ($\geq 1/10$),
 Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
 Pouco frequentes ($1/1000$, $< 1/100$),
 Raros ($1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),
 Muito raros ($< 1/10\ 000$),
 Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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

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

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco frequentes ($1/1000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia		
Doenças do sistema imunitário					Anafilaxia
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia				Parestesia Hipoestesia
Cardiopatias					Miocardite

					Pericardite
Doenças vasculares			Hipertensão ^d		
Doenças gastrointestinais	Náuseas ou vômitos ^a				
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea Eritema Prurido Urticária		
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia ^a Artralgia ^a				
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sensibilidad e no local da injeção ^a Dor no local da injeção ^a Fadiga ^a Mal-estar ^{a,b}	Vermelhidão no local da injeção ^{a,c} Inchaço no local da injeção ^a Pirexia ^e Dores nas extremidades	Prurido no local da injeção Arrepios	Calor no local da injeção	

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

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

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

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

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

Descrição de determinadas reações adversas

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e incluam o número de lote, se disponível.

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

Nuvaxovid JN.1 é composta por nanopartículas de proteína *spike* (S) recombinante do SARS-CoV-2 Ómicron JN.1 de cadeia completa purificada, estabilizadas na sua conformação de pré-fusão. A adição do adjuvante Matrix-M à base de saponina facilita a ativação das células do sistema imunitário inato, o que melhora a magnitude da resposta imunitária específica para a proteína S. Os dois componentes da vacina desencadeiam respostas imunitárias de células B e células T contra a proteína S, incluindo anticorpos neutralizantes, que podem contribuir para a proteção contra a COVID-19.

Nuvaxovid JN.1 (Nuvaxovid adaptada à Ómicron)

A eficácia de Nuvaxovid JN.1 é inferida dos dados de eficácia da vacina Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan) e dos dados de imunogenicidade da vacina adaptada à estirpe Ómicron BA.5.

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

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

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

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

As análises de imunogenicidade exploratórias incluíram uma avaliação do rácio de TMG de ID_{50} e da diferença em termos de taxas de resposta serológica da vacina Nuvaxovid monovalente contra a Ómicron BA.5 comparativamente com a vacina Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan). A razão de TMG após a dose de reforço com a vacina Nuvaxovid monovalente contra a Ómicron BA.5 comparativamente com a dose de reforço da vacina Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan) foi de 2,5 (IC de 95% bilaterais: 2,10, 2,94). A diferença, em termos de taxas de resposta serológica, entre a dose de reforço com a vacina Nuvaxovid monovalente contra a Ómicron BA.5 e a dose de reforço com a vacina Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan) foi de 33,2% (IC de 95% bilaterais: 25,4%, 40,7%). Embora não tenham sido formalmente avaliadas, estas respostas teriam cumprido os três critérios de sucesso para o estudo.

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

Parâmetros	Participantes com idade ≥ 18 anos			Bivalente vs. estirpe original Cumprimento do teste de hipóteses	Monovalente Ómicron BA.5 vs. estirpe original	Monovalente Ómicron BA.5 vs. bivalente			
	Nuvaxovid monovalente contra Ómicron BA.5	Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan)	Nuvaxovid bivalente contra estirpe original/Ómicron BA.5						
Neutralização de pseudovírus Ómicron BA.5									
Situação basal¹									
n1	236	227	231						
TMG (ID_{50})	348,4	326,6	293,3						
IC de 95% ²	283,9, 427,6	260,0, 410,4	237,3, 362,6						
Dia 28									
n1	235	227	231	RTMG , critério de superioridade de LI do IC de 95% $> 1,0$					
TMG ajustado ³	1279,1	515,1	1017,8	2,0 SIM	2,5 NT	1,3 NT			
IC de 95% ²	1119,7, 1461,1	450,4, 589,0	891,0, 1162,6	1,69, 2,33	2,10, 2,94	1,06, 1,50			
AMG relativamente ao Dia 0	4,4	1,8	3,6						
IC de 95% ²	3,8, 5,1	1,6, 2,0	3,2, 4,2	Diferença em TRS ⁶ Critério de não-inferioridade de LI do IC de 95% $> -5\%$					
Aumento da TRS ≥ 4 vezes, ⁴ n3/n2 (%)	107/235 (45,5)	28/227 (12,3)	92/231 (39,8)	27,5 SIM	33,2 NT	5,7 NT			
IC de 95% ⁵	39,0, 52,1	8,4, 17,3	33,5, 46,5	19,8, 35,0	25,4, 40,7	-3,3, 14,6			
Neutralização de pseudovírus ancestral (Wuhan)									
Situação basal¹									
n1	236	227	230						
TMG (ID_{50})	1355,4	1259,7	1222,1						
IC de 95% ²	1141,7, 1609,2	1044,1, 1519,8	1024,5, 1457,9						
Dia 28									
n1	236	227	231	RTMG , critério de não-inferioridade de LI do IC de 95% $> 0,67$					
TMG ajustado ³	2010,2	2205,6	2211,1	1,0 SIM	0,9	0,9			
IC de 95% ²	1766,6, 2310,1	1926,4, 2525,1	1932,9, 2529,3	0,84, 1,20	0,78, 1,08	0,77, 1,09			

AMG relativamente ao Dia 0	1,6	1,9	1,9			
IC de 95% ²	1,4, 1,9	1,6, 2,1	1,6, 2,2	Diferença em TRS ⁶		
Aumento da TRS ≥ 4 vezes, ⁴ n3/n2 (%)	53/236 (22,5)	52/227 (22,9)	54/230 (23,5)	0,6	-0,4	-1,0
IC de 95% ⁵	17,3, 28,3	17,6, 28,9	18,2, 29,5	-7,2, 8,3	-8,1, 7,2	-8,7, 6,6

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; AMG = aumento da média geométrica; TMG = título médio geométrico; RTMG = razão de títulos médios geométricos; ID₅₀ = 50% da diluição inibitória; LI = limite inferior; LIQ = limite inferior de quantificação; n1 = número de participantes no conjunto de análise PP-IMM específico do ensaio em cada consulta sem dados em falta; n2 = número de participantes no conjunto de análise PP-IMM específico do ensaio sem dados em falta no Dia 0 e no Dia 28; n3 = número de participantes que revelaram um aumento ≥ 4 vezes, com percentagens calculadas com base em n2 como denominador; NT = não testado; PP-IMM = imunogenicidade de acordo com o protocolo; TRS = taxa de resposta sorológica.

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

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

³ Foi realizada uma ANCOVA com grupo de vacina e grupo etário (18 - 54, ≥ 55 anos) como efeitos fixos e valor na situação basal (Dia 0) como covariável, que incluiu todos os grupos de vacinas, para estimar o TMG ajustado para todos os grupos de vacinas. Cada comparação emparelhada incluiu os dados de apenas dois grupos, para estimar a RTMG ajustada entre os dois grupos de vacinas. A diferença média entre grupos de vacinas e os limites do IC correspondente foram depois exponenciados para obter a razão de TMG ID₅₀ e os IC de 95% correspondentes.

⁴ A TRS foi definida como a percentagem de participantes em cada consulta pós-vacinação com um aumento do título ≥ 4 vezes no nível de ID₅₀ desde a situação basal, se o valor da situação basal fosse igual ou superior ao LIQ, ou ≥ 4 vezes superior ao LIQ se o valor na situação basal fosse inferior ao LIQ, e calculado com base em n2 como denominador.

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

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

Nuvaxovid (Estirpe original de Wuhan)

Eficácia clínica

Esquema de vacinação primária

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

Estudo 1 (2019nCoV-301)

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

Participantes com idade igual ou superior a 18 anos

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

A inclusão de adultos foi concluída em fevereiro de 2021. Os participantes foram seguidos por um período máximo de 24 meses após a segunda dose, para avaliações de segurança e da eficácia contra a

COVID-19. Após a recolha de dados de segurança suficientes para apoiar o pedido de autorização de introdução no mercado condicional, os participantes que receberam inicialmente placebo foram convidados a receber duas injeções de Nuvaxovid com um intervalo de 21 dias, e os participantes que receberam inicialmente Nuvaxovid foram convidados a receber duas injeções de placebo com 21 dias de intervalo (“cruzamento em ocultação”). Foi oferecida a todos os participantes a oportunidade de continuarem a ser seguidos no estudo.

A população de análise primária de eficácia (designada por “Conjunto de análise de eficácia de acordo com o protocolo” [Per-Protocol Efficacy, PP-EFF]) incluiu 24 784 participantes que receberam Nuvaxovid ($n=16\ 898$) ou placebo ($n=7886$), receberam duas doses (Dose 1 no Dia 0; Dose 2 no Dia 21, mediana de 21 dias [IQR de 21-23], intervalo de 20-60), não revelaram desvios ao protocolo excludentes, e não apresentaram evidência de infecção pelo SARS-CoV-2 ao longo dos 7 dias seguintes à segunda dose.

As características demográficas e de linha basal eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise PP-EFF de participantes que receberam Nuvaxovid, a idade mediana era 47 anos (intervalo: 18 a 95 anos); 88% ($n=14\ 908$) tinham 18 a 64 anos de idade e 12% ($n=1990$) tinham idade igual ou superior a 65 anos; 48% eram do sexo feminino; 94% eram dos EUA e 6% eram do México; 76% eram caucasianos, 11% eram negros ou afro-americanos, 6% eram índios americanos (incluindo nativos americanos) ou nativos do Alasca, e 4% eram asiáticos; 22% eram hispânicos ou latinos. Pelo menos uma comorbilidade preexistente ou característica de estilo de vida associada a um risco aumentado de COVID-19 grave, estava presente em 16 100 (95%) dos participantes. As comorbilidades incluíam: obesidade (índice de massa corporal (IMC) $\geq 30\ kg/m^2$); doença pulmonar crónica; diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovascular; doença renal crónica; ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Outras características de alto risco incluíam idade ≥ 65 anos (com ou sem comorbilidades) ou idade <65 anos com comorbilidades e/ou vivência ou condições de trabalho envolvendo conhecida exposição frequente ao SARS-CoV-2 ou a locais densamente povoados.

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

Tabela 3: Eficácia da vacina contra COVID-19 confirmada por PCR, com início a partir de 7 dias após a segunda vacinação¹ - conjunto de análise PP-EFF; Estudo 2019nCoV-301

Subgrupo	Nuvaxovid			Placebo			% de eficácia da vacina (IC de 95%)
	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%) ²	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas ²	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%) ³	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas ²	
Parâmetro de avaliação de eficácia primário							
Todos os participantes	16 880	18 (0,1)	3,36	7814	72 (0,9)	39,74	91,53% (83,31, 95,70) ^{3,4}

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

² Taxa média de incidência de doença por ano em 1000 pessoas.

³ Com base no modelo log-linear de taxa de incidência de infecção COVID-19 confirmada por PCR, utilizando regressão de Poisson com grupo de tratamento e estratos de idade como efeitos fixos e variação de erro robusta, onde EV = 100 × (1 – risco relativo) (Zou, 2004).

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

A eficácia da vacina Nuvaxovid na prevenção do surgimento de COVID-19 a partir de sete dias após a Dose 2 foi de 91,53% (IC de 95%: 83,31, 95,70). Não foram notificados casos graves de COVID-19 nos 16 880 participantes que receberam Nuvaxovid, comparativamente com 4 casos de COVID-19 grave notificados nos 7886 participantes que receberam placebo no conjunto de análise PP-EFF.

As análises de subgrupos do parâmetro de avaliação de eficácia primário demonstraram estimativas pontuais de eficácia semelhantes para participantes do sexo masculino e feminino e grupos raciais, e entre os participantes com comorbilidades clínicas associadas a risco elevado de COVID-19 grave. Não se verificaram diferenças significativas em termos de eficácia geral da vacina em participantes que tinham risco acrescido de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbilidades que aumentam o risco de COVID-19 grave (p. ex., IMC ≥ 30 kg/m², doença pulmonar crónica, diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovascular e doença renal crónica).

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

Variantes de Preocupação ou Variantes Sob Monitorização estavam predominantemente em circulação nos dois países (EUA e México) onde o estudo foi realizado. Estavam disponíveis dados de sequenciação para 70 dos 90 casos do parâmetro de avaliação (78%). Destes, 54 em 70 (77%) foram identificados como sendo causados por Variantes de Preocupação ou Variantes Sob Monitorização. As Variantes de Preocupação/Variantes Sob Monitorização mais frequentemente identificadas foram Alfa, com 52/90 casos (58%), Beta (2/90, 2%), Gama (3/90, 3%), Iota, com 9/90 casos (10%), e Épsilon (19/90, 21%).

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

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

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

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

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

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

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

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

não-inferioridade obrigava a que os 3 critérios que se seguem fossem cumpridos: o limite inferior do IC de 95% para os títulos das razões médias geométricas (RMG) (RMG 12 aos 17 anos/RMG 18 aos 25 anos) > 0,67; estimativa de pontos da razão de RMG ≥ 0,82; e o limite inferior do IC de 95% de dois lados para a diferença das taxas de seroconversão (SCR) (SCR 12 aos 17 anos menos SCR 18 aos 25 anos) > -10%. Estes critérios de não-inferioridade foram cumpridos.

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

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

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

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

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

³ Representa populações (n1, n2) definidas como:

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

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

Estudo 2 (2019nCoV-302)

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

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

O conjunto de análise de eficácia primária (PP-EFF) incluiu 13 971 participantes que receberam Nuvaxovid (n=6979) ou placebo (n=6992), receberam duas doses (Dose 1 no Dia 0; Dose 2 no Dia 21, mediana de 21 dias (IIQ de 21-23), intervalo de 16-45, não revelaram desvios ao protocolo excludentes, e não apresentaram evidência de infecção pelo SARS-CoV-2 ao longo dos 7 dias seguintes à segunda dose (Tabela 5).

As características demográficas e ao início do estudo eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise PP-EFF para os participantes que receberam Nuvaxovid, a idade mediana era de 56,0 anos (intervalo: 18 a 84 anos); 72% (n=5039) tinham 18 a 64 anos de idade e 28% (n=1940) tinham 65 a 84 anos de idade; 49% eram do sexo feminino; 95% eram caucasianos; 3% eram asiáticos; 1% eram de várias raças, <1% eram negros ou afroamericanos; e <1% eram hispânicos ou latinos; e 45% tinham, pelo menos, uma condição comórbida.

A eficácia da vacina Nuvaxovid na prevenção do surgimento de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 foi de 87,2% (IC de 95%: 78,1, 92,5). Não foram notificados casos de COVID-19 grave nos 6979 participantes que receberam Nuvaxovid, comparativamente com 6 casos de COVID-19 grave notificados nos 6992 participantes que receberam placebo no conjunto de análise PP-EFF.

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

Subgrupo	Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan)			Placebo			% de eficácia da vacina (IC de 95%)
	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%)	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas ¹	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%)	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas ¹	
Parâmetro de avaliação de eficácia primário							
Todos os participantes	6979	15 (0,2)	9,47	6992	116 (1,7)	73,88	87,2% (78,1, 92,5) ^{2,3}
Análises de subgrupos do parâmetro de avaliação de eficácia primário							
18 a 64 anos de idade	5039	13 (0,3)	18,86	5042	108 (2,1)	158,12	88,1% (79,7, 94,9) ²
65 a 84 anos de idade	1940	2 (0,1) ²	7,08	1950	8 (0,4) ²	28,33	75,0% (-25,3, 97,4) ⁴

¹ Taxa média de incidência de doença por ano em 1000 pessoas.

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

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

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

Estes resultados refletem a inclusão ocorrida durante o período de tempo no qual a variante B.1.1.7 (Alfa) esteve em circulação no Reino Unido. A identificação da variante Alfa baseou-se na falha do gene-alvo S em PCR. Estavam disponíveis dados relativos a 118 dos 131 casos do parâmetro de avaliação (90%). Destes, 80 em 118 (68%) foram identificados como a variante Alfa, sendo os outros casos classificados como não Alfa.

Subestudo de coadministração de vacina da gripe sazonal aprovada

No geral, 429 participantes foram covacinados com vacinas da gripe sazonal inativadas; 217 participantes no subestudo receberam Nuvaxovid e 212 receberam placebo. As características demográficas e ao início do estudo eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise de imunogenicidade de acordo com o protocolo (PP-IMM) para os participantes que receberam Nuvaxovid (n=190), a idade mediana era de 40 anos (intervalo: 22 a 70 anos); 94% (n=178) tinham 18 a 64 anos de idade e 6% (n=12) tinham 65 a 84 anos; 43% eram do sexo feminino; 86% eram caucasianos; 14% eram multirraciais ou de minorias

étnicas; e 27% tinham, pelo menos, uma condição comórbida. A coadministração não resultou em nenhuma alteração nas respostas imunitárias à vacina da gripe, conforme medido por ensaio de inibição de hemaglutinação (HAI). Foi observada uma redução de 30% nas respostas de anticorpos a Nuvaxovid, conforme avaliado por um ensaio de IgG anti-spike, com taxas de seroconversão semelhantes às observadas em participantes não vacinados, ver secção 4.5 e secção 4.8.

Estudo 3 (2019nCoV-501)

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

A inclusão foi concluída em novembro de 2020.

O conjunto de análise de eficácia primária (PP-EFF) incluiu 2769 participantes que receberam Nuvaxovid (n=1413) ou placebo (n=1356), receberam duas doses (Dose 1 no Dia 0; Dose 2 no Dia 21), não revelaram desvios ao protocolo excludentes, e não apresentaram evidência de infecção pelo SARS-CoV-2 ao longo dos 7 dias seguintes à segunda dose.

As características demográficas e ao início do estudo eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise PP-EFF de participantes que receberam Nuvaxovid, a idade mediana era 28 anos (intervalo: 18 a 84 anos); 39% eram do sexo feminino; 94% eram negros/afroamericanos; 5% eram caucasianos, 3% eram de várias raças; 1% eram asiáticos;; e 2% eram hispânicos ou latinos; e 5,4% eram HIV positivos.

Foi acumulado um total de 168 casos de COVID-19 sintomáticos leves, moderados ou graves entre todos os participantes adultos, seronegativos (para SARS-CoV-2) na situação basal, para a análise completa (Conjunto de Análise PP-EFF) do parâmetro de avaliação primário de eficácia, com 57 (4,0%) casos para Nuvaxovid versus 111 (8,2%) casos para placebo. A eficácia vacinal resultante de Nuvaxovid foi de 50,7% (IC de 95%: 32,8, 63,9).

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

Dose de reforço

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

A segurança e imunogenicidade de uma dose de reforço de Nuvaxovid foi avaliada num estudo clínico aleatório de Fase 2, em ocultação para os observadores e controlado por placebo, administrado como dose única de reforço (Estudo 2019nCoV-101, Parte 2) em participantes adultos saudáveis com idades entre os 18 e os 84 anos, seronegativos para SARS-CoV-2 na situação basal. Um total de 254 participantes (Conjunto de Análises Completo) recebeu duas doses de Nuvaxovid (0,5 ml, 5 microgramas com 3 semanas de intervalo) como esquema de vacinação primária. Um subconjunto de 104 participantes recebeu uma dose de reforço de Nuvaxovid aproximadamente 6 meses após ter recebido a Dose 2 do esquema de vacinação primária. Uma única dose de reforço de Nuvaxovid induziu um aumento aproximado de 84,8 vezes nos anticorpos neutralizadores, de um RMG de 68,3 pré-reforço (Dia 189) para um RMG de 5834,3 pós-reforço (Dia 217) e um aumento aproximado de 6,8 vezes de um RMG de pico (14 dias pós-Dose 2) de 855,2.

Estudo 2019nCoV-501

No Estudo 3, um estudo de Fase 2a/b, aleatorizado, em ocultação para o observador, controlado por placebo, a segurança e imunogenicidade da dose de reforço foi avaliada em participantes seronegativos para VIH dos 18 aos 84 anos de idade e pessoas portadoras do VIH clinicamente estáveis dos 18 aos 64 anos de idade seronegativos para SARS-CoV-2 na situação basal. Um total de 1169 participantes (Conjunto de Análise PP-IMM) recebeu uma dose de reforço de Nuvaxovid

aproximadamente 6 meses após a conclusão do esquema primário de Nuvaxovid (Dia 201). Um aumento aproximado de 52,2 vezes nos anticorpos neutralizadores foi mostrado de um RMG de 69 pré-reforço (Dia 201) para um RMG de 3603 pós-reforço (Dia 236) e um aumento aproximado de 5,2 vezes de um RMG de pico (14 dias pós-Dose 2) de 690.

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

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

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

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

População idosa

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Genotoxicidade e carcinogenicidade

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

Toxicidade reprodutiva

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

Adjuvante (Matrix-M)

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

Para o adjuvante: ver também secção 2.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

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

A vacina Nuvaxovid JN.1 por abrir demonstrou permanecer estável até 12 horas a 25 °C. O armazenamento a 25 °C não é o armazenamento ou condições de envio recomendados, mas pode orientar decisões para utilização em caso de variações temporárias de temperatura durante os 9 meses de armazenamento entre 2 °C e 8 °C.

Frasco para injetáveis perfurado

Do ponto de vista microbiológico, após a abertura, a vacina deve ser utilizada imediatamente. O frasco para injetáveis unidose deve ser eliminado após extrair e administrar uma dose, ver secção 6.6.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Não congelar.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis unidose

0,5 ml de dispersão num frasco para injetáveis (vidro do tipo I) com uma rolha (borracha de bromobutilo) e um selo de alumínio com tampa destacável de plástico azul.

Cada frasco para injetáveis contém 1 dose de 0,5 ml.

Apresentação: 1 frasco para injetáveis unidose ou 10 frascos para injetáveis unidose

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento e administração

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

Preparação para utilização

- A vacina é fornecida pronta a utilizar.
- A vacina por abrir deve ser armazenada entre 2 °C e 8 °C e mantida dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.
- Imediatamente antes da utilização, retire o frasco para injetáveis da vacina da embalagem exterior no frigorífico.
- Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso após extraír e administrar uma dose de 0,5 ml.

Inspecione o frasco para injetáveis

- Rode suavemente o frasco para injetáveis antes da extração da dose. Não agite.
- Cada frasco para injetáveis contém uma dispersão incolor a ligeiramente amarelada, transparente a ligeiramente opalescente, sem partículas visíveis.
- Inspecione visualmente o conteúdo do frasco para injetáveis, para deteção de partículas visíveis e/ou descoloração antes da administração. Não administre a vacina se alguma destas situações se verificar.

Administrar a vacina

- Cada frasco para injetáveis contém uma quantidade adicional, para garantir que pode ser extraída uma dose de 0,5 ml do frasco para injetáveis unidose.
- Uma dose de 0,5 ml é extraída para uma agulha estéril e seringa estéril, para ser administrada por injeção intramuscular, preferencialmente no músculo deltóide na parte superior do braço.
- Não misture a vacina na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.

Eliminar

- Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso após extrair e administrar uma dose.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
França

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

EU/1/21/1618/007 10 frascos para injetáveis unidose (1 dose por frasco para injetáveis)
EU/1/21/1618/009 1 frasco para injetáveis unidose (1 dose por frasco para injetáveis)

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

Data da primeira autorização: 20 de dezembro de 2021

Data da última renovação: 03 de outubro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nuvaxovid JN.1 dispersão injetável em seringa pré-cheia
Vacina contra a COVID-19 (recombinante, adjuvada)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Estas são seringas pré-cheias unidose.

Uma seringa pré-cheia contém 1 dose de 0,5 ml, ver secção 6.5.

Uma dose (0,5 ml) contém 5 microgramas de proteína *Spike* do SARS-CoV-2 (Ómicron JN.1)*, e é adjuvada com Matrix-M.

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão injetável (injetável).

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Nuvaxovid JN.1 é indicada para imunização ativa, para prevenção da COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos.

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Nuvaxovid JN.1 é administrada por via intramuscular como uma dose única (0,5 ml) em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos, independentemente do estado de vacinação anterior.

Para indivíduos previamente vacinados com uma vacina contra a COVID-19, Nuvaxovid JN.1 deve ser administrada, pelo menos 3 meses após a dose mais recente de uma vacina contra a COVID-19.

Indivíduos imunocomprometidos

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de Nuvaxovid JN.1 em crianças com menos de 12 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

População idosa

Não é necessário ajuste posológico em indivíduos idosos com idade ≥ 65 anos.

Modo de administração

Nuvaxovid JN.1 destina-se apenas a injeção intramuscular, preferencialmente no músculo deltoide da parte superior do braço.

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

Para precauções a ter em conta antes da administração da vacina, ver secção 4.4.

Para instruções acerca do manuseamento e eliminação da vacina, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados acontecimentos de anafilaxia com Nuvaxovid. Tem de estar sempre prontamente disponível tratamento médico adequado e supervisão para o caso de ocorrência de uma reação anafilática após a administração da vacina.

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

Miocardite e pericardite

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

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

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

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

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

Reações relacionadas com ansiedade

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

Doença concomitante

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

Trombocitopenia e coagulopatias

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

Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina foram avaliadas num número limitado de indivíduos imunocomprometidos. A eficácia de Nuvaxovid JN.1 pode ser menor em indivíduos imunossuprimidos.

Duração da proteção

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

Limitações da efetividade da vacina

É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos até 7 dias após a sua vacinação. Como acontece com todas as vacinas, a vacinação com Nuvaxovid JN.1 pode não proteger todos os receptores da vacina.

Excipientes

Sódio

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

Potássio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

A administração concomitante de Nuvaxovid JN.1 com outras vacinas não foi estudada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

A utilização de Nuvaxovid JN.1 só deve ser considerada durante a gravidez quando os potenciais benefícios superarem eventuais riscos potenciais para a mãe e para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se Nuvaxovid JN.1 é excretada no leite humano.

Não são esperados quaisquer efeitos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados, porque a exposição sistémica da mulher a amamentar à Nuvaxovid JN.1 é negligenciável.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Nuvaxovid JN.1 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Nuvaxovid (Estirpe original de Wuhan)

Resumo do perfil de segurança após esquema de vacinação primária

Participantes com idade igual ou superior a 18 anos

As reações adversas mais frequentes após a administração de uma dose de Nuvaxovid no esquema de vacinação primária foram sensibilidade no local da injeção (75%), dor no local da injeção (62%), fadiga (53%), mialgia (51%), dor de cabeça (50%), mal-estar (41%), artralgia (24%) e náuseas ou vômitos (14%). As reações adversas foram, no geral, ligeiras a moderadas em termos de gravidade, com uma duração mediana inferior ou igual a 2 dias no caso de acontecimentos locais e inferior ou igual a 1 dia no caso de acontecimentos sistémicos após a vacinação.

No geral, verificou-se uma maior incidência de reações adversas em grupos etários mais jovens: em adultos com 18 a < 65 anos de idade do que em pessoas com idade igual ou superior a 65 anos.

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

Após a coadministração com a vacina da gripe sazonal, observaram-se frequências mais elevadas de reações adversas locais no local de injeção de Nuvaxovid (70,1% após a Dose 1 e 85,0% após a Dose 2) e de reações adversas sistémicas (60,1% após a Dose 1 e 69,7% após a Dose 2).

Adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos

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

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

Resumo do perfil de segurança após a dose de reforço

Participantes com idade igual ou superior a 18 anos

As reações adversas mais frequentes notificadas após a receção de uma dose de reforço de Nuvaxovid após o esquema de vacinação primária de duas doses foram a sensibilidade no local da injeção (73%), dor no local da injeção (61%), fadiga (53%), dor muscular (52%), dor de cabeça (46%), mal-estar (41%) e dor articular (26%).

Adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade

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

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

Nuvaxovid JN.1 (Nuvaxovid adaptada à Ómicron)

A segurança de Nuvaxovid JN.1 é inferida dos dados de segurança da vacina Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan) e dos dados de segurança da vacina adaptada à Ómicron BA.5.

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

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

Lista tabelar das reações adversas

Salvo indicação em contrário, as categorias de frequência baseiam-se na segurança de Nuvaxovid, avaliada em 5 ensaios clínicos com um total de 30 070 participantes com idade igual ou superior a 18 anos que receberam pelo menos uma dose do esquema de vacinação primária de duas doses de Nuvaxovid (a duração mediana do seguimento foi de 84 dias após a Dose 2) e num ensaio clínico em que 13 354 participantes receberam uma dose de reforço da vacina pelo menos 6 meses após o esquema de vacinação primária de duas doses (mediana de 11 meses entre a conclusão do esquema de vacinação primária e a dose de reforço).

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

Muito frequentes ($\geq 1/10$),
 Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
 Pouco frequentes ($1/1000$, $< 1/100$),
 Raros ($1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),
 Muito raros ($< 1/10\ 000$),
 Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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

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

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco frequentes ($1/1000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia		
Doenças do sistema imunitário					Anafilaxia
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia				Parestesia Hipoestesia

Cardiopatias					Miocardite Pericardite
Doenças vasculares			Hipertensão ^d		
Doenças gastrointestinais	Náuseas ou vômitos ^a				
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea Eritema Prurido Urticária		
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia ^a Artralgia ^a				
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sensibilidad e no local da injeção ^a Dor no local da injeção ^a Fadiga ^a Mal-estar ^{a,b}	Vermelhidão no local da injeção ^{a,c} Inchaço no local da injeção ^a Pirexia ^e Dores nas extremidades	Prurido no local da injeção Arrepios	Calor no local da injeção	

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

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

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

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

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

Descrição de determinadas reações adversas

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e incluam o número de lote, se disponível.

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

Nuvaxovid JN.1 é composta por nanopartículas de proteína *spike* (S) recombinante do SARS-CoV-2 Ómicron JN.1 de cadeia completa purificada, estabilizadas na sua conformação de pré-fusão. A adição do adjuvante Matrix-M à base de saponina facilita a ativação das células do sistema imunitário inato, o que melhora a magnitude da resposta imunitária específica para a proteína S. Os dois componentes da vacina desencadeiam respostas imunitárias de células B e células T contra a proteína S, incluindo anticorpos neutralizantes, que podem contribuir para a proteção contra a COVID-19.

Nuvaxovid JN.1 (Nuvaxovid adaptada à Ómicron)

A eficácia de Nuvaxovid JN.1 é inferida dos dados de eficácia da vacina Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan) e dos dados de imunogenicidade da vacina adaptada à estirpe Ómicron BA.5.

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

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

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

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

As análises de imunogenicidade exploratórias incluíram uma avaliação do rácio de TMG de ID_{50} e da diferença em termos de taxas de resposta serológica da vacina Nuvaxovid monovalente contra a Ómicron BA.5 comparativamente com a vacina Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan). A razão de TMG após a dose de reforço com a vacina Nuvaxovid monovalente contra a Ómicron BA.5 comparativamente com a dose de reforço da vacina Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan) foi de 2,5 (IC de 95% bilaterais: 2,10, 2,94). A diferença, em termos de taxas de resposta serológica, entre a dose de reforço com a vacina Nuvaxovid monovalente contra a Ómicron BA.5 e a dose de reforço com a vacina Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan) foi de 33,2% (IC de 95% bilaterais: 25,4%, 40,7%). Embora não tenham sido formalmente avaliadas, estas respostas teriam cumprido os três critérios de sucesso para o estudo.

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

Parâmetros	Participantes com idade ≥ 18 anos			Bivalente vs. estirpe original Cumprimento do teste de hipóteses	Monovalente Ómicron BA.5 vs. estirpe original	Monovalente Ómicron BA.5 vs. bivalente			
	Nuvaxovid monovalente contra Ómicron BA.5	Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan)	Nuvaxovid bivalente contra estirpe original/Ómicron BA.5						
Neutralização de pseudovírus Ómicron BA.5									
Situação basal¹									
n1	236	227	231						
TMG (ID_{50})	348,4	326,6	293,3						
IC de 95% ²	283,9, 427,6	260,0, 410,4	237,3, 362,6						
Dia 28									
n1	235	227	231	RTMG , critério de superioridade de LI do IC de 95% $> 1,0$					
TMG ajustado ³	1279,1	515,1	1017,8	2,0 SIM	2,5 NT	1,3 NT			
IC de 95% ²	1119,7, 1461,1	450,4, 589,0	891,0, 1162,6	1,69, 2,33	2,10, 2,94	1,06, 1,50			
AMG relativamente ao Dia 0	4,4	1,8	3,6						
IC de 95% ²	3,8, 5,1	1,6, 2,0	3,2, 4,2	Diferença em TRS ⁶ Critério de não-inferioridade de LI do IC de 95% $> -5\%$					
Aumento da TRS ≥ 4 vezes, ⁴ n3/n2 (%)	107/235 (45,5)	28/227 (12,3)	92/231 (39,8)	27,5 SIM	33,2 NT	5,7 NT			
IC de 95% ⁵	39,0, 52,1	8,4, 17,3	33,5, 46,5	19,8, 35,0	25,4, 40,7	-3,3, 14,6			
Neutralização de pseudovírus ancestral (Wuhan)									
Situação basal¹									
n1	236	227	230						
TMG (ID_{50})	1355,4	1259,7	1222,1						
IC de 95% ²	1141,7, 1609,2	1044,1, 1519,8	1024,5, 1457,9						
Dia 28									
n1	236	227	231	RTMG , critério de não-inferioridade de LI do IC de 95% $> 0,67$					
TMG ajustado ³	2010,2	2205,6	2211,1	1,0 SIM	0,9	0,9			
IC de 95% ²	1766,6, 2310,1	1926,4, 2525,1	1932,9, 2529,3	0,84, 1,20	0,78, 1,08	0,77, 1,09			

AMG relativamente ao Dia 0	1,6	1,9	1,9			
IC de 95% ²	1,4, 1,9	1,6, 2,1	1,6, 2,2	Diferença em TRS ⁶		
Aumento da TRS ≥ 4 vezes, ⁴ n3/n2 (%)	53/236 (22,5)	52/227 (22,9)	54/230 (23,5)	0,6	-0,4	-1,0
IC de 95% ⁵	17,3, 28,3	17,6, 28,9	18,2, 29,5	-7,2, 8,3	-8,1, 7,2	-8,7, 6,6

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; AMG = aumento da média geométrica; TMG = título médio geométrico; RTMG = razão de títulos médios geométricos; ID₅₀ = 50% da diluição inibitória; LI = limite inferior; LIQ = limite inferior de quantificação; n1 = número de participantes no conjunto de análise PP-IMM específico do ensaio em cada consulta sem dados em falta; n2 = número de participantes no conjunto de análise PP-IMM específico do ensaio sem dados em falta no Dia 0 e no Dia 28; n3 = número de participantes que revelaram um aumento ≥ 4 vezes, com percentagens calculadas com base em n2 como denominador; NT = não testado; PP-IMM = imunogenicidade de acordo com o protocolo; TRS = taxa de resposta sorológica.

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

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

³ Foi realizada uma ANCOVA com grupo de vacina e grupo etário (18 - 54, ≥ 55 anos) como efeitos fixos e valor na situação basal (Dia 0) como covariável, que incluiu todos os grupos de vacinas, para estimar o TMG ajustado para todos os grupos de vacinas. Cada comparação emparelhada incluiu os dados de apenas dois grupos, para estimar a RTMG ajustada entre os dois grupos de vacinas. A diferença média entre grupos de vacinas e os limites do IC correspondente foram depois exponenciados para obter a razão de TMG ID₅₀ e os IC de 95% correspondentes.

⁴ A TRS foi definida como a percentagem de participantes em cada consulta pós-vacinação com um aumento do título ≥ 4 vezes no nível de ID₅₀ desde a situação basal, se o valor da situação basal fosse igual ou superior ao LIQ, ou ≥ 4 vezes superior ao LIQ se o valor na situação basal fosse inferior ao LIQ, e calculado com base em n2 como denominador.

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

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

Nuvaxovid (Estirpe original de Wuhan)

Eficácia clínica

Esquema de vacinação primária

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

Estudo 1 (2019nCoV-301)

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

Participantes com idade igual ou superior a 18 anos

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

A inclusão de adultos foi concluída em fevereiro de 2021. Os participantes foram seguidos por um período máximo de 24 meses após a segunda dose, para avaliações de segurança e da eficácia contra a

COVID-19. Após a recolha de dados de segurança suficientes para apoiar o pedido de autorização de introdução no mercado condicional, os participantes que receberam inicialmente placebo foram convidados a receber duas injeções de Nuvaxovid com um intervalo de 21 dias, e os participantes que receberam inicialmente Nuvaxovid foram convidados a receber duas injeções de placebo com 21 dias de intervalo (“cruzamento em ocultação”). Foi oferecida a todos os participantes a oportunidade de continuarem a ser seguidos no estudo.

A população de análise primária de eficácia (designada por “Conjunto de análise de eficácia de acordo com o protocolo” [Per-Protocol Efficacy, PP-EFF]) incluiu 24 784 participantes que receberam Nuvaxovid ($n=16\ 898$) ou placebo ($n=7886$), receberam duas doses (Dose 1 no Dia 0; Dose 2 no Dia 21, mediana de 21 dias [IQR de 21-23], intervalo de 20-60), não revelaram desvios ao protocolo excludentes, e não apresentaram evidência de infecção pelo SARS-CoV-2 ao longo dos 7 dias seguintes à segunda dose.

As características demográficas e de linha basal eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise PP-EFF de participantes que receberam Nuvaxovid, a idade mediana era 47 anos (intervalo: 18 a 95 anos); 88% ($n=14\ 908$) tinham 18 a 64 anos de idade e 12% ($n=1990$) tinham idade igual ou superior a 65 anos; 48% eram do sexo feminino; 94% eram dos EUA e 6% eram do México; 76% eram caucasianos, 11% eram negros ou afro-americanos, 6% eram índios americanos (incluindo nativos americanos) ou nativos do Alasca, e 4% eram asiáticos; 22% eram hispânicos ou latinos. Pelo menos uma comorbilidade preexistente ou característica de estilo de vida associada a um risco aumentado de COVID-19 grave, estava presente em 16 100 (95%) dos participantes. As comorbilidades incluíam: obesidade (índice de massa corporal (IMC) $\geq 30\ kg/m^2$); doença pulmonar crónica; diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovascular; doença renal crónica; ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Outras características de alto risco incluíam idade ≥ 65 anos (com ou sem comorbilidades) ou idade <65 anos com comorbilidades e/ou vivência ou condições de trabalho envolvendo conhecida exposição frequente ao SARS-CoV-2 ou a locais densamente povoados.

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

Tabela 3: Eficácia da vacina contra COVID-19 confirmada por PCR, com início a partir de 7 dias após a segunda vacinação¹ - conjunto de análise PP-EFF; Estudo 2019nCoV-301

Subgrupo	Nuvaxovid			Placebo			% de eficácia da vacina (IC de 95%)
	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%) ²	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas ²	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%) ³	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas ²	
Parâmetro de avaliação de eficácia primário							
Todos os participantes	16 880	18 (0,1)	3,36	7814	72 (0,9)	39,74	91,53% (83,31, 95,70) ^{3,4}

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

² Taxa média de incidência de doença por ano em 1000 pessoas.

³ Com base no modelo log-linear de taxa de incidência de infecção COVID-19 confirmada por PCR, utilizando regressão de Poisson com grupo de tratamento e estratos de idade como efeitos fixos e variação de erro robusta, onde EV = 100 × (1 – risco relativo) (Zou, 2004).

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

A eficácia da vacina Nuvaxovid na prevenção do surgimento de COVID-19 a partir de sete dias após a Dose 2 foi de 91,53% (IC de 95%: 83,31, 95,70). Não foram notificados casos graves de COVID-19 nos 16 880 participantes que receberam Nuvaxovid, comparativamente com 4 casos de COVID-19 grave notificados nos 7886 participantes que receberam placebo no conjunto de análise PP-EFF.

As análises de subgrupos do parâmetro de avaliação de eficácia primário demonstraram estimativas pontuais de eficácia semelhantes para participantes do sexo masculino e feminino e grupos raciais, e entre os participantes com comorbilidades clínicas associadas a risco elevado de COVID-19 grave. Não se verificaram diferenças significativas em termos de eficácia geral da vacina em participantes que tinham risco acrescido de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbilidades que aumentam o risco de COVID-19 grave (p. ex., IMC ≥ 30 kg/m², doença pulmonar crónica, diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovascular e doença renal crónica).

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

Variantes de Preocupação ou Variantes Sob Monitorização estavam predominantemente em circulação nos dois países (EUA e México) onde o estudo foi realizado. Estavam disponíveis dados de sequenciação para 70 dos 90 casos do parâmetro de avaliação (78%). Destes, 54 em 70 (77%) foram identificados como sendo causados por Variantes de Preocupação ou Variantes Sob Monitorização. As Variantes de Preocupação/Variantes Sob Monitorização mais frequentemente identificadas foram Alfa, com 52/90 casos (58%), Beta (2/90, 2%), Gama (3/90, 3%), Iota, com 9/90 casos (10%), e Épsilon (19/90, 21%).

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

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

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

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

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

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

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

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

não-inferioridade obrigava a que os 3 critérios que se seguem fossem cumpridos: o limite inferior do IC de 95% para os títulos das razões médias geométricas (RMG) (RMG 12 aos 17 anos/RMG 18 aos 25 anos) > 0,67; estimativa de pontos da razão de RMG ≥ 0,82; e o limite inferior do IC de 95% de dois lados para a diferença das taxas de seroconversão (SCR) (SCR 12 aos 17 anos menos SCR 18 aos 25 anos) > -10%. Estes critérios de não-inferioridade foram cumpridos.

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

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

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

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

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

³ Representa populações (n1, n2) definidas como:

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

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

Estudo 2 (2019nCoV-302)

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

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

O conjunto de análise de eficácia primária (PP-EFF) incluiu 13 971 participantes que receberam Nuvaxovid (n=6979) ou placebo (n=6992), receberam duas doses (Dose 1 no Dia 0; Dose 2 no Dia 21, mediana de 21 dias (IIQ de 21-23), intervalo de 16-45, não revelaram desvios ao protocolo excludentes, e não apresentaram evidência de infecção pelo SARS-CoV-2 ao longo dos 7 dias seguintes à segunda dose (Tabela 5).

As características demográficas e ao início do estudo eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise PP-EFF para os participantes que receberam Nuvaxovid, a idade mediana era de 56,0 anos (intervalo: 18 a 84 anos); 72% (n=5039) tinham 18 a 64 anos de idade e 28% (n=1940) tinham 65 a 84 anos de idade; 49% eram do sexo feminino; 94% eram caucasianos; 3% eram asiáticos; 1% eram de várias raças, <1% eram negros ou afroamericanos; e <1% eram hispânicos ou latinos; e 45% tinham, pelo menos, uma condição comórbida.

A eficácia da vacina Nuvaxovid na prevenção do surgimento de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 foi de 87,2% (IC de 95%: 78,1, 92,5). Não foram notificados casos de COVID-19 grave nos 6979 participantes que receberam Nuvaxovid, comparativamente com 6 casos de COVID-19 grave notificados nos 6992 participantes que receberam placebo no conjunto de análise PP-EFF.

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

Subgrupo	Nuvaxovid (estirpe original de Wuhan)			Placebo			% de eficácia da vacina (IC de 95%)
	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%)	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas ¹	Participantes N	Casos de COVID-19 n (%)	Taxa de incidência por ano por 1000 pessoas ¹	
Parâmetro de avaliação de eficácia primário							
Todos os participantes	6979	15 (0,2)	9,47	6992	116 (1,7)	73,88	87,2% (78,1, 92,5) ^{2,3}
Análises de subgrupos do parâmetro de avaliação de eficácia primário							
18 a 64 anos de idade	5039	13 (0,3)	18,86	5042	108 (2,1)	158,12	88,1% ² (78,1, 92,5) ²
65 a 84 anos de idade	1940	2 (0,1) ²	7,08	1950	8 (0,4) ²	28,33	75,0% (-25,3, 97,4) ⁴

¹Taxa média de incidência de doença por ano em 1000 pessoas.

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

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

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

Estes resultados refletem a inclusão ocorrida durante o período de tempo no qual a variante B.1.1.7 (Alfa) esteve em circulação no Reino Unido. A identificação da variante Alfa baseou-se na falha do gene-alvo S em PCR. Estavam disponíveis dados relativos a 118 dos 131 casos do parâmetro de avaliação (90%). Destes, 80 em 118 (68%) foram identificados como a variante Alfa, sendo os outros casos classificados como não Alfa.

Subestudo de coadministração de vacina da gripe sazonal aprovada

No geral, 429 participantes foram covacinados com vacinas da gripe sazonal inativadas; 217 participantes no subestudo receberam Nuvaxovid e 212 receberam placebo. As características demográficas e ao início do estudo eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise de imunogenicidade de acordo com o protocolo (PP-IMM) para os participantes que receberam Nuvaxovid (n=190), a idade mediana era de 40 anos

(intervalo: 22 a 70 anos); 94% (n=178) tinham 18 a 64 anos de idade e 6% (n=12) tinham 65 a 84 anos; 43% eram do sexo feminino; 86% eram caucasianos; 14% eram multirraciais ou de minorias étnicas; e 27% tinham, pelo menos, uma condição comórbida. A coadministração não resultou em nenhuma alteração nas respostas imunitárias à vacina da gripe, conforme medido por ensaio de inibição de hemaglutinação (HAI). Foi observada uma redução de 30% nas respostas de anticorpos a Nuvaxovid, conforme avaliado por um ensaio de IgG anti-spike, com taxas de seroconversão semelhantes às observadas em participantes não vacinados, ver secção 4.5 e secção 4.8.

Estudo 3 (2019nCoV-501)

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

A inclusão foi concluída em novembro de 2020.

O conjunto de análise de eficácia primária (PP-EFF) incluiu 2769 participantes que receberam Nuvaxovid (n=1413) ou placebo (n=1356), receberam duas doses (Dose 1 no Dia 0; Dose 2 no Dia 21), não revelaram desvios ao protocolo excludentes, e não apresentaram evidência de infecção pelo SARS-CoV-2 ao longo dos 7 dias seguintes à segunda dose.

As características demográficas e ao início do estudo eram equilibradas entre os participantes que receberam Nuvaxovid e os que receberam placebo. No conjunto de análise PP-EFF de participantes que receberam Nuvaxovid, a idade mediana era 28 anos (intervalo: 18 a 84 anos); 39% eram do sexo feminino; 94% eram negros/afroamericanos; 5% eram caucasianos, 3% eram de várias raças; 1% eram asiáticos;; e 2% eram hispânicos ou latinos; e 5,4% eram HIV positivos.

Foi acumulado um total de 168 casos de COVID-19 sintomáticos leves, moderados ou graves entre todos os participantes adultos, seronegativos (para SARS-CoV-2) na situação basal, para a análise completa (Conjunto de Análise PP-EFF) do parâmetro de avaliação primário de eficácia, com 57 (4,0%) casos para Nuvaxovid versus 111 (8,2%) casos para placebo. A eficácia vacinal resultante de Nuvaxovid foi de 50,7% (IC de 95%: 32,8, 63,9).

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

Dose de reforço

Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 18 anos - após dose de reforço

Estudo 2019nCoV-101, Parte 2

A segurança e imunogenicidade de uma dose de reforço de Nuvaxovid foi avaliada num estudo clínico aleatório de Fase 2, em ocultação para os observadores e controlado por placebo, administrado como dose única de reforço (Estudo 2019nCoV-101, Parte 2) em participantes adultos saudáveis com idades entre os 18 e os 84 anos, seronegativos para SARS-CoV-2 na situação basal. Um total de 254 participantes (Conjunto de Análises Completo) recebeu duas doses de Nuvaxovid (0,5 ml, 5 microgramas com 3 semanas de intervalo) como esquema de vacinação primária. Um subconjunto de 104 participantes recebeu uma dose de reforço de Nuvaxovid aproximadamente 6 meses após ter recebido a Dose 2 do esquema de vacinação primária. Uma única dose de reforço de Nuvaxovid induziu um aumento aproximado de 84,8 vezes nos anticorpos neutralizadores, de um RMG de 68,3 pré-reforço (Dia 189) para um RMG de 5834,3 pós-reforço (Dia 217) e um aumento aproximado de 6,8 vezes de um RMG de pico (14 dias pós-Dose 2) de 855,2.

Estudo 2019nCoV-501

No Estudo 3, um estudo de Fase 2a/b, aleatorizado, em ocultação para o observador, controlado por placebo, a segurança e imunogenicidade da dose de reforço foi avaliada em participantes seronegativos para VIH dos 18 aos 84 anos de idade e pessoas portadoras do VIH clinicamente

estáveis dos 18 aos 64 anos de idade seronegativos para SARS-CoV-2 na situação basal. Um total de 1169 participantes (Conjunto de Análise PP-IMM) recebeu uma dose de reforço de Nuvaxovid aproximadamente 6 meses após a conclusão do esquema primário de Nuvaxovid (Dia 201). Um aumento aproximado de 52,2 vezes nos anticorpos neutralizadores foi mostrado de um RMG de 69 pré-reforço (Dia 201) para um RMG de 3603 pós-reforço (Dia 236) e um aumento aproximado de 5,2 vezes de um RMG de pico (14 dias pós-Dose 2) de 690.

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

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

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

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

População idosa

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Genotoxicidade e carcinogenicidade

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

Toxicidade reprodutiva

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

Adjuvante (Matrix-M)

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

Para o adjuvante: ver também secção 2.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

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

A seringa pré-cheia deve ser eliminada após a administração, ver secção 6.6.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Não congelar.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia

0,5 ml de dispersão numa seringa pré-cheia (vidro de tipo I) com um êmbolo e uma cápsula de fecho, sem agulha ou embalada com uma agulha separada.

Cada seringa pré-cheia contém uma dose de 0,5 ml.

Apresentação:

10 seringas pré-cheias

1 seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia com uma agulha separada

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento e administração

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

Preparação para utilização

- A vacina é fornecida pronta a utilizar.
- A seringa pré-cheia deve ser armazenada entre 2 °C e 8 °C e mantida dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.
- Imediatamente antes da utilização, retire a seringa pré-cheia da embalagem exterior no frigorífico.
- Cada seringa pré-cheia destina-se a uma única utilização.

Inspecione a seringa pré-cheia

- Não agite a seringa pré-cheia.
- Cada seringa pré-cheia contém uma dispersão incolor a ligeiramente amarelada, transparente a ligeiramente opalescente, sem partículas visíveis.
- Inspecione visualmente o conteúdo da seringa pré-cheia, para deteção de partículas visíveis e/ou descoloração antes da administração. Não administre a vacina se alguma destas situações se verificar.
- Não utilize a seringa pré-cheia se a cápsula de fecho tiver sido removida ou não estiver presente.
- Não utilize a seringa pré-cheia se esta apresentar fugas ou fissuras visíveis.

Administrar a seringa pré-cheia

- Seringa pré-cheia sem agulha
 - As agulhas não estão incluídas nas embalagens das seringas pré-cheias.
 - Utilize uma agulha estéril da dimensão apropriada para injeção intramuscular (agulhas de calibre 21 ou inferior).
- Seringa pré-cheia com uma agulha separada
 - Utilize uma agulha incluída na embalagem.

- Mantendo a seringa pré-cheia na vertical com a cápsula de fecho virada para cima, retire a cápsula de fecho rodando-a no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio até se soltar. Retire-a de forma lenta e controlada. Evite puxar a cápsula de fecho enquanto a roda.
- Fixe a agulha rodando-a no sentido dos ponteiros do relógio até esta ficar firmemente encaixada na seringa.
- Retire a tampa da agulha quando estiver pronto para administrar a injeção.
- Administre a dose completa por via intramuscular, preferencialmente no músculo deltoide na parte superior do braço.

Eliminar

- Elimine a seringa pré-cheia após a administração.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
França

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

EU/1/21/1618/011	10 seringas pré-cheias (1 dose por seringa)
EU/1/21/1618/012	1 seringa pré-cheia (1 dose por seringa)
EU/1/21/1618/013	1 seringa pré-cheia + 1 agulha (1 dose por seringa)

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

Data da primeira autorização: 20 de dezembro de 2021

Data da última renovação: 03 de outubro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Serum Institute of India Pvt. Ltd.
S. No. 105-110, Manjari BK, Tal -Haveli, Pune-412307, Maharashtra, Índia

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Novavax CZ a.s.
Líbalova 2348/1, Chodov, 149 00 Praha 4, República Checa

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

- Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/CE, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

RÓTULO DA EMBALAGEM EXTERIOR – 2 FRASCOS PARA INJETÁVEIS; 10 FRASCOS PARA INJETÁVEIS / 10 doses

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Para mais informações, ler ou visitar
www.NovavaxCovidVaccine.com

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, França

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

EU/1/21/1618/001
EU/1/21/1618/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS – FRASCO PARA INJETÁVEIS MULTIDOSE
(10 DOSES)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

IM

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 doses de 0,5 ml
5 ml

6. OUTROS

Data:
Hora:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

RÓTULO DA EMBALAGEM EXTERIOR - 2 FRASCOS PARA INJETÁVEIS; 10 FRASCOS PARA INJETÁVEIS / 5 doses

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Para mais informações, ler ou visitar
www.NovavaxCovidVaccine.com

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, França

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

EU/1/21/1618/002

EU/1/21/1618/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS - FRASCO PARA INJETÁVEIS MULTIDOSE
(5 DOSES)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

IM

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 doses de 0,5 ml
2,5 ml

6. OUTROS

Data:
Hora:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

RÓTULO DA EMBALAGEM EXTERIOR - 2 FRASCOS PARA INJETÁVEIS; 10 FRASCOS PARA INJETÁVEIS / 5 doses

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Para mais informações, ler ou visitar
www.NovavaxCovidVaccine.com

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, França

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

EU/1/21/1618/006
EU/1/21/1618/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS - FRASCO PARA INJETÁVEIS MULTIDOSE
(5 DOSES)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

IM

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 doses de 0,5 ml
2,5 ml

6. OUTROS

Data:
Hora:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**RÓTULO DA EMBALAGEM EXTERIOR - 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS; 10 FRASCOS
PARA INJETÁVEIS / 1 dose**

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão injetável

10 frascos para injetáveis unidose

Um frasco para injetáveis unidose

Cada frasco para injetáveis contém 1 dose de 0,5 ml

0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Para mais informações, ler ou visitar
www.NovavaxCovidVaccine.com

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso após extrair e administrar uma dose.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, França

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

EU/1/21/1618/005

EU/1/21/1618/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS - FRASCO PARA INJETÁVEIS UNIDOSE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

IM

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose de 0,5 ml
0,5 ml

6. OUTROS

Abrir aqui

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**RÓTULO DA EMBALAGEM EXTERIOR - 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS; 10 FRASCOS
PARA INJETÁVEIS / 1 dose**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nuvaxovid JN.1 dispersão injetável
Vacina contra a COVID-19 (recombinante, adjuvada)

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

Cada dose contém 5 microgramas de proteína *Spike* do SARS-CoV-2 (Ómicron JN.1) recombinante, adjuvada com Matrix-M

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão injetável

10 frascos para injetáveis unidose

Um frasco para injetáveis unidose

Cada frasco para injetáveis contém 1 dose de 0,5 ml

0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Para mais informações, ler ou visitar
www.NovavaxCovidVaccine.com

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso após extrair e administrar uma dose.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, França

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

EU/1/21/1618/007

EU/1/21/1618/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS - FRASCO PARA INJETÁVEIS UNIDOSE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nuvaxovid JN.1 dispersão injetável
Vacina contra a COVID-19 (recombinante, adjuvada)

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

IM

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose de 0,5 ml
0,5 ml

6. OUTROS

Abrir aqui

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

RÓTULO DA EMBALAGEM EXTERIOR - 1 SERINGA PRÉ-CHEIA, 10 SERINGAS PRÉ-CHEIAS / 1 dose

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nuvaxovid JN.1 dispersão injetável em seringa pré-cheia
Vacina contra a COVID-19 (recombinante, adjuvada)

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

Cada dose contém 5 microgramas de proteína *Spike* do SARS-CoV-2 (Ómicron JN.1) recombinante, adjuvada com Matrix-M

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão injetável
10 seringas pré-cheias
1 seringa pré-cheia
1 seringa pré-cheia com agulha

Cada seringa pré-cheia contém 1 dose de 0,5 ml
0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Para mais informações, ler ou visitar
www.NovavaxCovidVaccine.com

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Elimine a seringa pré-cheia após a administração.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, França

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

EU/1/21/1618/011

EU/1/21/1618/012

EU/1/21/1618/013

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO - SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nuvaxovid JN.1 dispersão injetável
Vacina contra a COVID-19 (recombinante, adjuvada)

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

IM

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose de 0,5 ml
0,5 ml

6. OUTROS

[Abrir aqui](#)

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Nuvaxovid dispersão injetável

Vacina contra a COVID-19 (recombinante, adjuvada)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de receber esta vacina, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Nuvaxovid e para que é utilizada

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

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

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

2. O que precisa de saber antes de receber Nuvaxovid

Nuvaxovid não deve ser administrada

- se tem alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber Nuvaxovid se:

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

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

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

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

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

Crianças

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

Outros medicamentos e Nuvaxovid

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

Gravidez e amamentação

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

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

Nuvaxovid contém sódio e potássio

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

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

3. Como é administrada Nuvaxovid

Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

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

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

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

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

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

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

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

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

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

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

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- vermelhidão no local da injeção
- inchaço no local da injeção
- febre ($>38^{\circ}\text{C}$)
- dor ou desconforto no braço, mão, pernas e/ou pé (dor nos membros)

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

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

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- calor no local da injeção

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

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Nuvaxovid

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

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Nuvaxovid

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

Qual o aspeto de Nuvaxovid e conteúdo da embalagem

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

Frasco para injetáveis de 5 doses

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

Frasco para injetáveis de 10 doses

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
França

Fabricante

Novavax CZ a.s.
Líbalova 2348/1, Chodov
149 00 Praha 4
República Checa

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/ Belgique /Belgien

Sanofi Belgium
tel: +32 2 710.54.00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 9140

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0055

Danmark

Sanofi A/S
Tel: +45 4516 7000

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394 275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 54 54 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Norge

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
BIANEEΞ A.E.
Τηλ: +30.210.8009111

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Ísland
Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ.: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 6164 750

Sanofi-aventis Norge AS
Tel: + 47 67 10 71 00

Österreich
Sanofi-Aventis GmbH
Tel: +43 (1) 80185-0.

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

Este folheto foi revisto pela última vez em .

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



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

Outras fontes de informação

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

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

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

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

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

Rastreabilidade

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

Instruções de manuseamento e administração

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

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

Preparação para utilização

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

Inspecione o frasco para injetáveis

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

Administrar a vacina

- Cada frasco para injetáveis contém uma quantidade adicional, para garantir que pode ser extraído um máximo de 5 doses (frasco para injetáveis de 2,5 ml) ou 10 doses (frasco para injetáveis de 5 ml) de 0,5 ml cada.
- Cada dose de 0,5 ml é extraída para uma agulha estéril e seringa estéril, para ser administrada por injeção intramuscular, preferencialmente no músculo deltoide do braço.

- Não misture a vacina na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.
- Não junte o excesso de vacina proveniente de vários frascos para injetáveis.

Conservação após a primeira punção com agulha

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

Eliminar

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

Eliminação

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Nuvaxovid XBB.1.5 dispersão injetável

Vacina contra a COVID-19 (recombinante, adjuvada)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de receber esta vacina, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

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

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

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

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

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

Nuvaxovid XBB.1.5 não deve ser administrada

- se tem alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber Nuvaxovid XBB.1.5 se:

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

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

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

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

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

Crianças

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

Outros medicamentos e Nuvaxovid XBB.1.5

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

Gravidez e amamentação

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

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

Nuvaxovid XBB.1.5 contém sódio e potássio

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

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

3. Como é administrada Nuvaxovid XBB.1.5

Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

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

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

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

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

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

Indivíduos imunocomprometidos

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

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

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

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

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

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

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- vermelhidão no local da injeção
- inchaço no local da injeção
- febre ($>38^{\circ}\text{C}$)
- dor ou desconforto no braço, mão, pernas e/ou pé (dor nos membros)

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

- gânglios linfáticos aumentados

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

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- calor no local da injeção

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

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Nuvaxovid XBB.1.5

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

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Nuvaxovid XBB.1.5

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

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

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

Qual o aspetto de Nuvaxovid XBB.1.5 e conteúdo da embalagem

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

Frasco para injetáveis unidose de 1 dose

- 0,5 ml de dispersão injetável num frasco para injetáveis com uma rolha de borracha e tampa destacável azul.
- Apresentação: 1 frasco para injetáveis unidose ou 10 frascos para injetáveis unidose. Cada frasco para injetáveis contém 1 dose de 0,5 ml.

Frasco para injetáveis multidose de 5 doses

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
França

Fabricante

Novavax CZ a.s.
Líbalova 2348/1, Chodov
149 00 Praha 4
República Checa

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/ Belgique /Belgien
Sanofi Belgium
tel: +32 2 710.54.00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 9140

България
Swixx Biopharma EOOD
Tel.: +359 2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0055

Danmark
Sanofi A/S
Tel: +45 4516 7000

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394 275

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 54 54 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
BIANEEΞ A.E.
Τηλ: +30.210.8009111

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Ísland
Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ.: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 6164 750

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
Sanofi-aventis Norge AS
Tel: + 47 67 10 71 00

Österreich
Sanofi-Aventis GmbH
Tel: +43 (1) 80185-0.

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

Este folheto foi revisto pela última vez em .

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



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

Outras fontes de informação

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

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

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

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

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

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

Rastreabilidade

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

Instruções de manuseamento e administração

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

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

Preparação para utilização

- A vacina é fornecida pronta a utilizar.
- A vacina por abrir deve ser conservada no frigorífico (2 °C e 8 °C) e mantida dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.
- Imediatamente antes da utilização, retire o frasco para injetáveis da vacina da embalagem exterior no frigorífico.
- Frasco para injetáveis unidose
 - Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso após extrair e administrar uma dose.
- Frasco para injetáveis multidose
 - Utilize no prazo de 12 horas se conservado entre 2 °C e 8 °C ou no prazo de 6 horas se conservado à temperatura ambiente (temperatura máxima de 25 °C) após a primeira

punção com agulha. Registe a data e hora de eliminação no rótulo do frasco para injetáveis.

Inspecione o frasco para injetáveis

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

Administrar a vacina

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

Conservação após a primeira punção com agulha do frasco para injetáveis multidose

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

Eliminar

- Frasco para injetáveis unidose
 - Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso após extrair e administrar uma dose.
- Frasco para injetáveis multidose
 - Elimine esta vacina se não utilizada no prazo de 12 horas quando conservada entre 2 °C e 8 °C, ou no prazo de 6 horas quando conservada à temperatura ambiente após a primeira punção com agulha do frasco para injetáveis.

Eliminação

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Nuvaxovid JN.1 dispersão injetável

Vacina contra a COVID-19 (recombinante, adjuvada)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de receber esta vacina, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Nuvaxovid JN.1 e para que é utilizada
2. O que precisa de saber antes de receber Nuvaxovid JN.1
3. Como é administrada Nuvaxovid JN.1
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Nuvaxovid JN.1
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Nuvaxovid JN.1 e para que é utilizada

Nuvaxovid JN.1 é uma vacina utilizada para prevenir a COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2.

Nuvaxovid JN.1 é administrada a indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos.

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

2. O que precisa de saber antes de receber Nuvaxovid JN.1

Nuvaxovid JN.1 não deve ser administrada

- se tem alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber Nuvaxovid JN.1 se:

- já tiver tido uma reação alérgica grave ou potencialmente fatal depois de receber outra vacina por injeção ou depois de ter recebido Nuvaxovid ou Nuvaxovid JN.1 no passado;
- alguma vez desmaiou após uma injeção com agulha;
- tiver febre alta (superior a 38 °C) ou infecção grave. No entanto, pode receber a sua vacinação se tiver uma febre ligeira ou infecção das vias aéreas superiores semelhante a constipação;
- tiver problemas de hemorragia, desenvolver nódulos negros facilmente ou se utilizar um medicamento para evitar coágulos sanguíneos;
- se o seu sistema imunitário não funcionar corretamente (imunodeficiência) ou se estiver a tomar medicamentos que enfraquecem o sistema imunitário (tais como corticosteroides em doses elevadas, imunossupressores ou medicamentos oncológicos).

Existe um risco acrescido de miocardite (inflamação do músculo do coração) e de pericardite (inflamação do revestimento externo do coração) após a vacinação com Nuvaxovid, ver secção 4.

Estas doenças podem desenvolver-se no prazo de apenas alguns dias após a vacinação e têm ocorrido sobretudo num prazo de 14 dias.

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

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico, farmacêutico, ou enfermeiro antes de receber Nuvaxovid JN.1.

Tal como sucede com qualquer vacina, uma dose única de Nuvaxovid JN.1 pode não proteger totalmente todos aqueles que a recebem, e desconhece-se durante quanto tempo ficará protegido.

Crianças

Nuvaxovid JN.1 não é recomendada para crianças de idade inferior a 12 anos. Presentemente, não existem informações disponíveis sobre a utilização de Nuvaxovid JN.1 em crianças com menos de 12 anos de idade.

Outros medicamentos e Nuvaxovid JN.1

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

Gravidez e amamentação

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos indesejáveis de Nuvaxovid JN.1 listados na secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis) pode reduzir temporariamente a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas (por exemplo, sensação de desmaio ou tonturas ou sensação de grande cansaço).

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

Nuvaxovid JN.1 contém sódio e potássio

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

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

3. Como é administrada Nuvaxovid JN.1

Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Nuvaxovid JN.1 ser-lhe-á administrada como uma injeção de dose única de 0,5 ml.

Caso tenha sido vacinado anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Nuvaxovid JN.1 deve ser administrada, pelo menos 3 meses após a dose mais recente de uma vacina contra a COVID-19.

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

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

Podem ser administradas doses adicionais (0,5 ml) de Nuvaxovid JN.1 a critério do profissional de saúde, tendo em consideração as suas circunstâncias clínicas e em conformidade com as recomendações nacionais.

Indivíduos imunocomprometidos

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

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

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

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

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

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

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

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

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

- gânglios linfáticos aumentados
- tensão arterial elevada
- comichão, erupção na pele ou urticária
- vermelhidão da pele

- comichão no local da injeção
- arrepios

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- calor no local da injeção

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

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Nuvaxovid JN.1

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

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Nuvaxovid JN.1

- Nuvaxovid JN.1 contém 5 microgramas de proteína Spike do SARS-CoV-2 (Ómicron JN.1)* recombinante, adjuvada com Matrix-M
*produzida por tecnologia de DNA recombinante usando o sistema de expressão do baculovírus numa linha celular de insetos que deriva de células Sf9 da espécie *Spodoptera frugiperda*.
- Matrix-M está incluído nesta vacina como adjuvante. Os adjuvantes são substâncias incluídas em determinadas vacinas para acelerar, melhorar e/ou prolongar os efeitos protetores da vacina. O adjuvante Matrix-M contém Fração-A (42,5 microgramas) e Fração-C (7,5 microgramas) de extrato de Molina de *Quillaja saponaria* por dose de 0,5 ml.
- Os outros componentes (excipientes) incluídos na Nuvaxovid JN.1 são:
 - Hidrogenofosfato dissódico heptahidratado
 - Dihidrogenofosfato de sódio monohidratado
 - Hidrogenofosfato dissódico dihidratado
 - Cloreto de sódio
 - Polissorbato 80
 - Colesterol
 - Fosfatidilcolina (incluindo all-rac- α -Tocoferol)
 - Dihidrogenofosfato de potássio
 - Cloreto de potássio,

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

Qual o aspetto de Nuvaxovid JN.1 e conteúdo da embalagem

- A dispersão é incolor a ligeiramente amarela, transparente a ligeiramente opalescente (pH 7,2).
- 0,5 ml de dispersão injetável num frasco para injetáveis com uma rolha de borracha e tampa destacável azul.
- Apresentação: 1 frasco para injetáveis unidose ou 10 frascos para injetáveis unidose. Cada frasco para injetáveis contém 1 dose de 0,5 ml.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
França

Fabricante

Novavax CZ a.s.
Líbalova 2348/1, Chodov
149 00 Praha 4
República Checa

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/ Belgique /Belgien

Sanofi Belgium
tel: +32 2 710.54.00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tel: +45 4516 7000

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 54 54 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30.210.8009111

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 9140

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0055

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394 275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

Sanofi-aventis Norge AS
Tel: + 47 67 10 71 00

Österreich

Sanofi-Aventis GmbH
Tel: +43 (1) 80185-0.

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Ísland
Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Kύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ.: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 6164 750

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

Este folheto foi revisto pela última vez em .

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



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

Outras fontes de informação

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

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

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

Administre Nuvaxovid JN.1 por via intramuscular, de preferência no músculo deltóide do braço, como uma dose única.

Para indivíduos previamente vacinados com uma vacina contra a COVID-19, Nuvaxovid JN.1 deve ser administrada, pelo menos 3 meses após a dose mais recente de uma vacina contra a COVID-19.

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

Rastreabilidade

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

Instruções de manuseamento e administração

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

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

Preparação para utilização

- A vacina é fornecida pronta a utilizar.
- A vacina por abrir deve ser conservada no frigorífico (2 °C e 8 °C) e mantida dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.
- Imediatamente antes da utilização, retire o frasco para injetáveis da vacina da embalagem exterior no frigorífico.
- Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso após extraír e administrar uma dose.

Inspecione o frasco para injetáveis

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

Administrar a vacina

- Cada frasco para injetáveis contém uma quantidade adicional, para garantir que pode ser extraída uma dose de 0,5 ml do frasco para injetáveis unidose.
- Uma dose de 0,5 ml é extraída para uma agulha estéril e seringa estéril, para ser administrada por injeção intramuscular, preferencialmente no músculo deltóide do braço.
- Não misture a vacina na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.

Eliminar

- Elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso após extraír e administrar uma dose.

Eliminação

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Nuvaxovid JN.1 dispersão injetável em seringa pré-cheia Vacina contra a COVID-19 (recombinante, adjuvada)

Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de receber esta vacina, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Nuvaxovid JN.1 e para que é utilizada
2. O que precisa de saber antes de receber Nuvaxovid JN.1
3. Como é administrada Nuvaxovid JN.1
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Nuvaxovid JN.1
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Nuvaxovid JN.1 e para que é utilizada

Nuvaxovid JN.1 é uma vacina utilizada para prevenir a COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2.

Nuvaxovid JN.1 é administrada a indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos.

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

2. O que precisa de saber antes de receber Nuvaxovid JN.1

Nuvaxovid JN.1 não deve ser administrada

- se tem alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber Nuvaxovid JN.1 se:

- já tiver tido uma reação alérgica grave ou potencialmente fatal depois de receber outra vacina por injeção ou depois de ter recebido Nuvaxovid ou Nuvaxovid JN.1 no passado;
- alguma vez desmaiou após uma injeção com agulha;
- tiver febre alta (superior a 38 °C) ou infecção grave. No entanto, pode receber a sua vacinação se tiver uma febre ligeira ou infecção das vias aéreas superiores semelhante a constipação;
- tiver problemas de hemorragia, desenvolver nódulos negros facilmente ou se utilizar um medicamento para evitar coágulos sanguíneos;
- se o seu sistema imunitário não funcionar corretamente (imunodeficiência) ou se estiver a tomar medicamentos que enfraquecem o sistema imunitário (tais como corticosteroides em doses elevadas, imunossupressores ou medicamentos oncológicos).

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

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

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico, farmacêutico, ou enfermeiro antes de receber Nuvaxovid JN.1.

Tal como sucede com qualquer vacina, uma dose única de Nuvaxovid JN.1 pode não proteger totalmente todos aqueles que a recebem, e desconhece-se durante quanto tempo ficará protegido.

Crianças

Nuvaxovid JN.1 não é recomendada para crianças de idade inferior a 12 anos. Presentemente, não existem informações disponíveis sobre a utilização de Nuvaxovid JN.1 em crianças com menos de 12 anos de idade.

Outros medicamentos e Nuvaxovid JN.1

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

Gravidez e amamentação

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos indesejáveis de Nuvaxovid JN.1 listados na secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis) pode reduzir temporariamente a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas (por exemplo, sensação de desmaio ou tonturas ou sensação de grande cansaço).

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

Nuvaxovid JN.1 contém sódio e potássio

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

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

3. Como é administrada Nuvaxovid JN.1

Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Nuvaxovid JN.1 ser-lhe-á administrada como uma injeção de dose única de 0,5 ml.

Caso tenha sido vacinado anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Nuvaxovid JN.1 deve ser administrada, pelo menos 3 meses após a dose mais recente de uma vacina contra a COVID-19.

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

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

Podem ser administradas doses adicionais (0,5 ml) de Nuvaxovid JN.1 a critério do profissional de saúde, tendo em consideração as suas circunstâncias clínicas e em conformidade com as recomendações nacionais.

Indivíduos imunocomprometidos

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

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

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

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

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

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

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- vermelhidão no local da injeção
- inchaço no local da injeção
- febre ($>38^{\circ}\text{C}$)
- dor ou desconforto no braço, mão, pernas e/ou pé (dor nos membros)

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

- gânglios linfáticos aumentados
- tensão arterial elevada
- comichão, erupção na pele ou urticária

- vermelhidão da pele
- comichão no local da injeção
- arrepios

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- calor no local da injeção

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

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Nuvaxovid JN.1

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

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Nuvaxovid JN.1

- Nuvaxovid JN.1 contém 5 microgramas de proteína *Spike* do SARS-CoV-2 (Ómicron JN.1)* recombinante, adjuvada com Matrix-M

*produzida por tecnologia de DNA recombinante usando o sistema de expressão do baculovírus numa linha celular de insetos que deriva de células Sf9 da espécie *Spodoptera frugiperda*.
- Matrix-M está incluído nesta vacina como adjuvante. Os adjuvantes são substâncias incluídas em determinadas vacinas para acelerar, melhorar e/ou prolongar os efeitos protetores da vacina. O adjuvante Matrix-M contém Fração-A (42,5 microgramas) e Fração-C (7,5 microgramas) de extrato de Molina de *Quillaja saponaria* por dose de 0,5 ml.
- Os outros componentes (excipientes) incluídos na Nuvaxovid JN.1 são:
 - Hidrogenofosfato dissódico heptahidratado
 - Dihidrogenofosfato de sódio monohidratado
 - Hidrogenofosfato dissódico dihidratado
 - Cloreto de sódio
 - Polissorbato 80
 - Colesterol
 - Fosfatidilcolina (incluindo all-rac- α -Tocoferol)
 - Dihidrogenofosfato de potássio

- Cloreto de potássio,
- Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
- Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
- Água para preparações injetáveis

Qual o aspetto de Nuvaxovid JN.1 e conteúdo da embalagem

- A dispersão é incolor a ligeiramente amarela, transparente a ligeiramente opalescente (pH 7,2).
- 0,5 ml de dispersão injetável numa seringa pré-cheia com um êmbolo e uma cápsula de fecho, sem agulha ou embalada com uma agulha separada.
- Apresentação:
 - 10 seringas pré-cheias
 - 1 seringa pré-cheia
 - 1 seringa pré-cheia com uma agulha separada
- Cada seringa contém 1 dose de 0,5 ml.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
França

Fabricante

Novavax CZ a.s.
Líbalova 2348/1, Chodov
149 00 Praha 4
República Checa

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/ Belgique /Belgien
Sanofi Belgium
tel: +32 2 710.54.00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 9140

България
Swixx Biopharma EOOD
Tel.: +359 2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0055

Danmark
Sanofi A/S
Tel: +45 4516 7000

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394 275

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 54 54 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge
Sanofi-aventis Norge AS
Tel: + 47 67 10 71 00

Ελλάδα
BIANEEΞ A.E.
Τηλ: +30.210.8009111

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Ísland
Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ.: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 6164 750

Österreich
Sanofi-Aventis GmbH
Tel: +43 (1) 80185-0.

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

Este folheto foi revisto pela última vez em .

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



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

Outras fontes de informação

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

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

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

Administre Nuvaxovid JN.1 por via intramuscular, de preferência no músculo deltoide do braço, como uma dose única.

Para indivíduos previamente vacinados com uma vacina contra a COVID-19, Nuvaxovid JN.1 deve ser administrada, pelo menos 3 meses após a dose mais recente de uma vacina contra a COVID-19.

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

Rastreabilidade

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

Instruções de manuseamento e administração

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

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

Preparação para utilização

- A vacina é fornecida pronta a utilizar.
- A seringa pré-cheia deve ser conservada no frigorífico (2 °C e 8 °C) e mantida dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.
- Imediatamente antes da utilização, retire a seringa pré-cheia da embalagem exterior no frigorífico.
- Cada seringa pré-cheia destina-se a uma única utilização.

Inspecione a seringa pré-cheia

- Não agite a seringa pré-cheia.
- Cada seringa pré-cheia contém uma dispersão incolor a ligeiramente amarelada, transparente a ligeiramente opalescente.
- Inspecione visualmente o conteúdo da seringa pré-cheia, para deteção de outras partículas visíveis e/ou descoloração antes da administração. Não administre a vacina se alguma destas situações se verificar.
- Não utilize a seringa pré-cheia se a cápsula de fecho tiver sido removida ou não estiver presente.
- Não utilize a seringa pré-cheia se esta apresentar fugas ou fissuras visíveis.

Administrar a seringa pré-cheia

- Seringa pré-cheia sem agulha
 - As agulhas não estão incluídas nas embalagens de seringas pré-cheias.
 - Utilize uma agulha estéril da dimensão apropriada para injeção intramuscular (agulhas de calibre 21 ou inferior).
- Seringa pré-cheia com uma agulha separada
 - Utilize uma agulha incluída na embalagem.
- Mantendo a seringa pré-cheia na vertical com a cápsula de fecho virada para cima, retire a cápsula de fecho rodando-a no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio até se soltar. Retire-a de forma lenta e controlada. Evite puxar a cápsula de fecho enquanto a roda.
- Fixe a agulha rodando-a no sentido dos ponteiros do relógio até ficar firmemente encaixada na seringa.
- Remova a tampa da agulha quando estiver pronto para administrar a injeção.
- Administre a dose completa por via intramuscular, preferencialmente no músculo deltóide na parte superior do braço.

Eliminar

- Elimine a seringa pré-cheia após a administração.

Eliminação

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