

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

Comirnaty 30 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Frasco para injetáveis multidose que tem de ser diluído antes da utilização.

Um frasco para injetáveis (0,45 ml) contém 6 doses de 0,3 ml após a diluição, ver secções 4.2 e 6.6.

Uma dose (0,3 ml) contém 30 microgramas de tozinameran, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (incorporados em nanopartículas lipídicas).

Tozinameran é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para dispersão injetável (concentrado estéril).

A vacina é uma dispersão congelada de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Comirnaty 30 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável é indicado para a imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Comirnaty é administrado por via intramuscular após a diluição num esquema de vacinação primário de 2 doses (0,3 ml cada). Recomenda-se que a segunda dose seja administrada 3 semanas após a primeira dose (ver secções 4.4 e 5.1).

Poderá administrar-se uma dose de reforço (terceira dose) de Comirnaty por via intramuscular, pelo menos, 6 meses após a segunda dose, em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos. A decisão sobre quando e a quem realizar uma terceira dose de Comirnaty deverá ser tomada com base nos dados de efetividade da vacina disponíveis, tendo em conta os dados de segurança limitados (ver secções 4.4 e 5.1).

A intercambialidade de Comirnaty com vacinas contra a COVID-19 de outros fabricantes para completar o esquema de vacinação primário, ou a dose de reforço (terceira dose), não foi estabelecida. Os indivíduos que tenham recebido 1 dose de Comirnaty devem receber uma segunda dose de Comirnaty para completar o esquema de vacinação primário e para quaisquer doses adicionais. As doses de Comirnaty 30 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável após a diluição e Comirnaty 30 microgramas/dose de dispersão injetável são consideradas intercambiáveis.

Gravemente imunocomprometidos com idade igual ou superior a 12 anos

Poderá ser administrada uma terceira dose, pelo menos, 28 dias após a segunda dose, a indivíduos gravemente imunocomprometidos (ver secção 4.4).

População pediátrica

Existe uma formulação pediátrica disponível para crianças com idades entre os 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade). Para mais informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Comirnaty 10 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável.

Idosos

Não são necessários ajustes da dose em idosos com ≥ 65 anos de idade. A segurança e a imunogenicidade de uma dose de reforço (terceira dose) de Comirnaty em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos baseia-se nos dados de segurança e de imunogenicidade em adultos com 18 a 55 anos de idade.

Modo de administração

Comirnaty 30 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável deve ser administrado por via intramuscular após a diluição (ver secção 6.6).

Após a diluição, os frascos para injetáveis de Comirnaty contêm 6 doses de 0,3 ml de vacina. Para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis, devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis. Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Não junte o excesso de vacina de vários frascos para injetáveis.

O local preferencial é o músculo deltoide no braço.

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

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

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

Para instruções de descongelamento, manuseamento e eliminação da vacina, ver a 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. Deve estar imediatamente disponível tratamento médico e supervisão na eventualidade de uma reação anafilática após a administração da vacina.

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

Miocardite e pericardite

Existe um risco acrescido de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty. Estas doenças podem desenvolver-se em apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino (ver secção 4.8). Os dados disponíveis sugerem que o curso da miocardite e da pericardite após a vacinação não é diferente do curso da miocardite e pericardite em geral.

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

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

O risco de miocardite após uma terceira dose de Comirnaty não foi ainda caracterizado.

Reações relacionadas com ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reação vasovagal (síncope), hiperventilação, ou reações relacionadas com stress (p. ex., tonturas, palpitações, aumento da frequência cardíaca, alterações na tensão arterial, parestesia, hipostesia e sudação), associadas ao processo de vacinação em si. As reações relacionadas com stress são temporárias e resolvem-se por si. Os indivíduos devem ser aconselhados a comunicarem quaisquer sintomas à pessoa que administra a vacina para sua avaliação. É importante que sejam tomadas precauções para evitar lesões causadas por desmaio.

Comorbilidades

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

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

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

Indivíduos imunocomprometidos

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

A recomendação de considerar uma terceira dose em indivíduos gravemente imunocomprometidos baseia-se em evidência serológica limitada de uma série de casos na literatura, proveniente da gestão clínica de doentes com imunocompromisso iatrogénico após a transplantação de órgãos sólidos (ver secção 4.2).

Duração da proteção

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

Limitações da efetividade da vacina

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

Excipientes

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma grande quantidade de dados observacionais provenientes de mulheres grávidas vacinadas com Comirnaty durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou um aumento de resultados adversos na gravidez. Embora os dados sobre os resultados de gravidez após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam atualmente limitados, não se observou qualquer aumento do risco de aborto espontâneo. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Comirnaty pode ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Não se preveem efeitos sobre o recém-nascido/bebé amamentado, uma vez que a exposição sistémica da mulher que amamenta à Comirnaty é negligenciável. Os dados observacionais provenientes de mulheres que amamentaram após a vacinação não demonstraram risco de efeitos adversos nos recém-nascidos/bebés amamentados. Comirnaty pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos com 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 ou utilizar máquinas

Os efeitos de Comirnaty 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

A segurança de Comirnaty foi avaliada em participantes com idade igual ou superior a 12 anos em 2 estudos clínicos que incluíram 23 205 participantes (incluindo 22 074 participantes com idade igual ou superior a 16 anos de idade e 1 131 adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos) que receberam, pelo menos, uma dose de Comirnaty.

O perfil geral de segurança de Comirnaty em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos.

Para além disso, 306 participantes existentes de Fase 3, com 18 a 55 anos de idade, receberam uma dose de reforço (terceira dose) de Comirnaty, aproximadamente, 6 meses após a segunda dose. O perfil global de segurança da dose de reforço (terceira dose) foi semelhante ao que foi observado após 2 doses.

Participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

No Estudo 2, um total de 22 026 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam, pelo menos, 1 dose de Comirnaty e um total de 22 021 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam placebo (incluindo 138 e 145 adolescentes com 16 e 17 anos de idade nos grupos da vacina e de placebo, respetivamente). Um total de 20 519 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam 2 doses de Comirnaty.

No momento da análise do Estudo 2, com data de fecho de dados de 13 de março de 2021 para o período de seguimento controlado com placebo, em ocultação, até às datas de desocultação dos participantes, um total de 25 651 (58,2%) participantes (13 031 participantes que receberam Comirnaty e 12 620 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 16 anos, foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose. Esta análise incluiu um total de 15 111 participantes (7 704 participantes que receberam Comirnaty e 7 407 participantes que receberam placebo) com idade entre os 16 e os 55 anos, e um total de 10 540 participantes (5 327 participantes que receberam Comirnaty e 5 213 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 56 anos.

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam 2 doses, foram dor no local de injeção (>80%), fadiga (>60%), cefaleias (>50%), mialgia (>40%), arrepios (>30%), artralgia (>20%), pirexia e tumefação no local de injeção (>10%). Geralmente, foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação. Uma frequência ligeiramente inferior de reatogenicidade foi associada à idade mais avançada.

O perfil de segurança em 545 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam Comirnaty e que eram seropositivos para o vírus SARS-CoV-2 no início do estudo foi semelhante ao observado na população em geral.

Adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise do seguimento da segurança de longa duração do Estudo 2, 2 260 adolescentes (1 131 que receberam Comirnaty e 1 129 que receberam placebo) tinham entre 12 e 15 anos de idade. Destes, 1 559 adolescentes (786 que receberam Comirnaty e 773 que receberam placebo) foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose de Comirnaty. A avaliação da segurança no Estudo 2 está em curso.

As reações adversas mais frequentes nos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que receberam 2 doses, foram: dor no local da injeção (> 90%), fadiga e cefaleia (> 70%), mialgia e arrepios (> 40%), artralgia e pirexia (> 20%).

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

Um subconjunto de participantes do Estudo 2 de Fase 2/3, com 306 adultos, com idade entre os 18 e 55 anos, que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço (terceira dose) de Comirnaty, aproximadamente, 6 meses (intervalo de 4,8 a 8,0 meses) depois de receberem a Dose 2.

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade entre os 18 e 55 anos foram dor no local de injeção (> 80%), fadiga (> 60%), cefaleia (> 40%), mialgia (> 30%), arrepios e artralgia (> 20%).

Lista tabelada de reações adversas em estudos clínicos e experiência pós-comercialização em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão indicadas em baixo de acordo com as seguintes categorias de frequência:

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

Tabela 1: Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty e experiência pós-comercialização em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)	Muito raros ($< 1/10\ 000$)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia ^a			
Doenças do sistema imunitário			Reações de hipersensibilidade (p. ex., erupção cutânea, prurido, urticária ^b , angioedema ^b)			Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição			Diminuição do apetite			
Perturbações do foro psiquiátrico			Insónia			
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias		Letargia	Paralisia facial periférica aguda ^c		Parestesia ^d ; Hipostesia ^d
Cardiopatias					Miocardite ^d ; Pericardite ^d	

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)	Raros (≥ 1/10 000 a < 1/1 000)	Muito raros (< 1/10 000)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Afeções gastrointestinais	Diarreia ^d	Náuseas, vômitos ^d				
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Hiperidrose; Suores noturnos			Eritema multiforme ^d
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia; Mialgia		Dor nas extremidades ^e			
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local de injeção; Fadiga; Arrepios; Pirexia ^f ; Tumefação no local de injeção	Rubor no local de injeção	Astenia; Mal-estar geral; Prurido no local de injeção			Edema extenso do membro vacinado ^d ; Edema facial ^g

- a. Foi observada uma frequência mais elevada de linfadenopatia (5,2% versus 0,4%) em participantes que receberam uma dose de reforço (terceira dose) em comparação com participantes que receberam 2 doses.
- b. A categoria de frequência para urticária e angioedema foi Raros.
- c. Durante o período de seguimento de segurança do ensaio clínico e até 14 de novembro de 2020, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda no grupo de placebo.
- d. Reação adversa determinada após a autorização.
- e. Refere-se ao braço vacinado.
- f. Observou-se uma maior frequência de pirexia após a segunda dose em comparação com a primeira dose.
- g. Na fase de pós-comercialização foi notificado edema facial em pessoas vacinadas com história de preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis.

Descrição de reações adversas selecionadas

Miocardite

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

Dois grandes estudos farmacoepidemiológicos europeus avaliaram o risco acrescido em jovens do sexo masculino após a segunda dose de Comirnaty. Um estudo demonstrou que, num período de 7 dias após a segunda dose, ocorreram cerca de mais 0,265 (IC de 95 %: 0,255 - 0,275) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 12 e os 29 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas. Noutro estudo, num período de 28 dias após a segunda dose, registaram-se mais 0,57 (IC de 95 %: 0,39 - 0,75) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 16 e os 24 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Eficácia

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

Eficácia em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

Na Fase 2/3 do Estudo 2, com base nos dados acumulados até 14 de novembro de 2020, foram aleatorizados aproximadamente 44 000 participantes num rácio 1:1 para receber 2 doses da Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. As análises de eficácia incluíram participantes que tinham recebido a segunda dose no prazo de 19 a 42 dias após a primeira administração. A maioria (93,1%) dos indivíduos vacinados receberam a segunda dose 19 a 23 dias após a primeira dose. Está previsto o seguimento dos participantes até 24 meses após a Dose 2, para avaliações de segurança e eficácia contra a COVID-19. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 14 dias antes e depois da administração de uma vacina contra a gripe, para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 60 dias antes ou depois de receberem derivados sanguíneos/plasmáticos ou

imunoglobulinas até ao final do estudo para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo.

A população para a análise do parâmetro primário de eficácia incluiu 36 621 participantes com idade igual ou superior a 12 anos (18 242 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 18 379 no grupo de placebo), sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda dose. Além disso, 134 participantes tinham entre 16 e 17 anos de idade (66 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 68 no grupo de placebo) e 1 616 participantes tinham 75 anos de idade ou mais (804 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 812 no grupo de placebo).

Aquando da análise primária de eficácia, os participantes tinham sido seguidos para COVID-19 sintomática durante um total de 2 214 pessoa-anos no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e durante um total de 2 222 pessoa-anos no grupo de placebo.

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

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

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

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *			
Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 18 198 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)^e
Todos os participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 a 64 anos de idade	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 anos de idade ou mais	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 a 74 anos de idade	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 anos de idade ou mais	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 [*Definição de caso: (pelo menos 1 de) febre, surgimento ou agravamento de tosse, surgimento ou agravamento de falta de ar, arrepios, surgimento ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato, dor de garganta, diarreia ou vômitos.]

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

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1 000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para

número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

- d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- e. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância. IC não ajustado para multiplicidade.

A eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 para a prevenção da primeira ocorrência de COVID-19 a partir do período de 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 94,6% (intervalo de confiança de 95% de 89,6% a 97,6%) em participantes com idade igual ou superior a 16 anos, com ou sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2.

Além disso, análises de subgrupos do parâmetro de eficácia primária mostraram estimativas de pontos de eficácia semelhantes entre sexos, grupos étnicos, e participantes com comorbilidades associadas a um risco elevado de COVID-19 grave.

Foram efetuadas análises da eficácia atualizadas com casos adicionais de COVID-19 confirmados acumulados durante o seguimento controlado com placebo, em ocultação, representando um período de até 6 meses após a Dose 2 na população de eficácia.

A informação atualizada de eficácia da vacina está apresentada na Tabela 3.

Tabela 3: Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2* antes dos 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias) durante o período de seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 20 998 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC^e)
Todos os participantes ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 a 64 anos de idade	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 anos de idade ou mais	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 a 74 anos de idade	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 anos de idade ou mais	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; surgimento ou agravamento de tosse; surgimento ou agravamento de falta de ar; arrepios; surgimento ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

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

- a. N = Número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1 000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- e. O intervalo de confiança (IC) de 95%, bilateral, para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

- f. Incluiu casos confirmados em participantes com 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19; 16 no grupo do placebo.

Na análise da eficácia atualizada, a eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da primeira ocorrência de COVID-19, 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 91,1% (IC 95% de 88,8% a 93,0%) em participantes na população de eficácia avaliável, com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Para além disso, as análises da eficácia atualizadas por subgrupo revelaram estimativas de eficácia pontuais semelhantes entre géneros, grupos étnicos, geografia e participantes com comorbilidades médicas e obesidade associadas a um elevado risco de COVID-19 grave.

Eficácia contra a COVID-19 grave

As análises da eficácia atualizadas referentes aos parâmetros de avaliação secundários de eficácia dão suporte a um benefício da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da COVID-19 grave.

Desde 13 de março de 2021, a eficácia da vacina contra a COVID-19 grave é apresentada apenas para participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 (Tabela 4), uma vez que as contagens de casos de COVID-19 em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foram as mesmas que nos participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2, tanto no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 como no do placebo.

Tabela 4: Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 grave em participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2* com base na *Food and Drug Administration (FDA) após a Dose 1 ou a partir de 7 dias após a Dose 2 no seguimento controlado com placebo**

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 casos n1^a Tempo de vigilância (n2^b)	Placebo casos n1^a Tempo de vigilância (n2^b)	Eficácia da vacina % (95% IC^c)
Após a Dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dias após a Dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; surgimento ou agravamento de tosse; surgimento ou agravamento de falta de ar; arrepios; surgimento ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Doença grave por COVID-19, conforme definição da FDA, é COVID-19 confirmada e presença de pelo menos 1 dos seguintes:

- Sinais clínicos em repouso indicativos de doença sistémica grave (frequência respiratória ≥ 30 ciclos por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 batimentos por minuto, saturação de oxigénio $\leq 93\%$ com ar ambiente e ao nível do mar, ou com uma razão de pressão parcial de oxigénio no sangue arterial para fração inspirada de oxigénio < 300 mmHg);
- Falência respiratória [definida como a necessidade de oxigénio de elevado fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)];
- Evidência de choque (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, pressão arterial diastólica < 60 mmHg ou necessidade de vasopressores);
- Disfunção renal, hepática ou neurológica aguda, significativa;
- Admissão numa unidade de cuidados intensivos;
- Morte.

a. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.

b. n2 = Número de participantes em risco de corresponderem ao parâmetro de avaliação.

c. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

- d. Eficácia avaliada com base em toda a população (com intenção de tratar modificada) de eficácia disponível da Dose 1, a qual incluiu todos os participantes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose da intervenção em estudo.
- e. Tempo total de vigilância em 1 000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 vai desde a Dose 1 até ao final do período de vigilância.
- f. Eficácia avaliada com base na população de eficácia avaliável (7 Dias), a qual incluiu todos os participantes elegíveis aleatorizados que receberam todas as doses da intervenção em estudo, conforme aleatorizados na janela pré-definida, não apresentam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.
- g. Tempo total de vigilância em 1 000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

Eficácia e imunogenicidade em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise inicial do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (representando uma mediana da duração do seguimento de > 2 meses após a Dose 2) sem evidência de infeção prévia, não houve casos em 1 005 participantes que receberam a vacina e 16 casos em 978 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 75,3; 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia, houve 0 casos nos 1 119 participantes que receberam a vacina e 18 casos em 1 110 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 78,1; 100,0).

Foram realizadas análises da eficácia atualizadas com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos sem evidência de infeção prévia, não houve casos em 1 057 participantes que receberam a vacina e 28 casos em 1 030 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 86,8; 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia, houve 0 casos nos 1 119 participantes que receberam a vacina e 30 casos em 1 109 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 87,5; 100,0).

No Estudo 2, realizou-se, um mês após a segunda dose, uma análise dos títulos neutralizantes do SARS-CoV-2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes sem evidência serológica ou virológica de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até um mês após a segunda dose, comparando a resposta dos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (n = 190) com a resposta dos participantes com idade entre os 16 e 25 anos (n = 170).

O rácio dos títulos expressos em média geométrica (GMT) entre a faixa etária dos 12 aos 15 anos e a faixa etária dos 16 aos 25 anos foi de 1,76, com um IC bilateral 95% de 1,47 a 2,10. Deste modo, o critério de não inferioridade de 1,5 vezes foi satisfeito, uma vez que o limite inferior do IC bilateral de 95% para o rácio da média geométrica (GMR) foi de > 0,67.

Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 18 anos – após a dose de reforço (terceira dose)

A efetividade de uma dose de reforço de Comirnaty baseou-se numa avaliação de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra o SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). No Estudo 2, a comparação das análises dos NT50 1 mês após a dose de reforço em relação a 1 mês após a série primária, em indivíduos entre os 18 e 55 anos de idade que não apresentavam qualquer evidência serológica ou virológica de infeção prévia pelo SARS-CoV-2 até 1 mês após a vacinação de reforço, demonstraram não inferioridade tanto para o rácio da média geométrica (GMR) como para a diferença nas taxas de resposta serológica. A resposta serológica de um participante foi definida como a obtenção de uma subida ≥ 4 vezes nos NT50 em relação ao início do estudo (antes da série primária). Estas análises estão resumidas na Tabela 5.

Tabela 5: Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – comparação do GMT e da taxa de resposta serológica entre 1 mês após a dose de reforço e 1 mês após a série primária – participantes entre os 18 e 55 anos de idade sem evidência de infecção até 1 mês após a dose de reforço* – população de imunogenicidade avaliável para a dose de reforço[±]

	N	1 mês após a dose de reforço (IC 95%)	1 mês após a série primária (IC 95%)	1 mês após a dose de reforço/1 mês após a série primária (IC 97,5%)	Satisfaz o objetivo de não inferioridade (S/N)
Média geométrica de 50% de títulos neutralizantes (GMT^b)	212 ^a	2 466,0 ^b (2 202,6; 2 760,8)	750,6 ^b (656,2; 858,6)	3,29 ^c (2,77; 3,90)	S ^d
Taxa de resposta serológica (%) para 50% de títulos neutralizantes[†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	196 ^f 98,0% (95,0%; 99,5%)	1,5% ^g (-0,7%; 3,7% ^h)	S ⁱ

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave -; S/N = sim/não.

[†] Foram determinados NT50 do SARS-CoV-2 utilizando o Ensaio de Microneutralização do Vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus repórter fluorescente derivado da estirpe USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra de NT50 é definida como a diluição de soro recíproca com a qual 50% do vírus é neutralizado.

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 1 mês depois de terem recebido uma dose de reforço de Comirnaty) de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 (i.e., anticorpos com N-ligante [soro] negativos e SARS-CoV-2 não detetado por NAAT [exsudado nasal]) e que apresentaram um teste NAAT negativo (exsudado nasal) em qualquer visita não programada até 1 mês após a dose de reforço.

[±] Todos os participantes elegíveis que tinham recebido 2 doses de Comirnaty, conforme inicialmente aleatorizados, tendo a Dose 2 sido recebida na janela pré-definida (no período de 19 a 42 dias após a Dose 1), receberam uma dose de reforço de Comirnaty, tinham pelo menos 1 resultado válido e determinado de imunogenicidade após a dose de reforço, com base numa colheita de sangue, num período de tempo apropriado (no período de 28 a 42 dias após a dose de reforço), e não apresentavam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.

a. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados em ambos os pontos temporais de colheita de amostras, na janela especificada.

b. Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição t de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times \text{LLOQ}$.

c. Os GMR e IC de 97,5% bilaterais foram calculados por exponenciação das diferenças médias dos logaritmos do ensaio e dos IC correspondentes (com base na distribuição t de Student).

d. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para o GMR for $> 0,67$ e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,80$.

e. n = Número de participantes com resultados válidos e determinados de ensaio para o ensaio especificado, no início do estudo, 1 mês após a Dose 2 e 1 mês após a dose de reforço na janela especificada. Estes valores são os denominadores para o cálculo das percentagens.

f. Número de participantes com resposta serológica para o dado ensaio com a dada dose/ponto temporal de colheita da amostra.

g. Diferença em termos de proporções, expressa em percentagem (1 mês após a dose de reforço – 1 mês após a Dose 2).

h. IC bilateral de Wald, ajustado, para a diferença em termos de proporções, expressa em percentagem.

i. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para a diferença em termos de percentagem for $> -10\%$.

População pediátrica

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

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Toxicidade geral

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

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

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

Toxicidade reprodutiva

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)

1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)

Colesterol

Cloreto de potássio

Fosfato monopotássico

Cloreto de sódio

Fosfato dissódico di-hidratado
Sacarose
Água para preparações injetáveis
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto aqueles indicados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

Frasco para injetáveis congelado

9 meses se conservado a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Dentro do prazo de validade de 9 meses, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados e transportados a uma temperatura entre -25 °C e -15 °C durante um período único até 2 semanas e podem ser colocados novamente a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 195 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 3 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frasco para injetáveis descongelado

1 mês a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 9 meses.

Durante este prazo de validade de 1 mês a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, pode ser utilizado um período até 12 horas para o transporte.

Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 2 horas a uma temperatura até 30 °C.

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

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

Gestão dos desvios de temperatura após remover o frasco para injetáveis por abrir do congelador

Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis por abrir permanece estável durante um período máximo de:

- 24 horas quando conservado a temperaturas entre -3 °C e 2 °C
- um total de 4 horas quando conservado a temperaturas entre 8 °C e 30 °C; este período inclui as 2 horas até uma temperatura de 30 °C, como indicado acima

Esta informação destina-se a orientar os profissionais de saúde apenas em caso de desvios temporários de temperatura.

Transferência de frascos para injetáveis congelados a temperaturas ultrabaixas (< -60 °C)

- Os tabuleiros de frascos para injetáveis com tampa fechada contendo 195 frascos para injetáveis que sejam retirados do armazenamento de congelação a temperaturas ultrabaixas (< -60 °C) podem permanecer a uma temperatura até 25 °C por um período até 5 minutos.
- Os tabuleiros de frascos para injetáveis com tampa aberta, ou os tabuleiros de frascos para injetáveis contendo menos de 195 frascos para injetáveis, que sejam retirados do armazenamento de congelação a temperaturas ultrabaixas (< -60 °C) podem permanecer a uma temperatura até 25 °C por um período até 3 minutos.
- Depois de os tabuleiros de frascos para injetáveis voltarem a ser colocados no armazenamento de congelação após exposição a uma temperatura até 25 °C, estes têm de permanecer no armazenamento de congelação durante pelo menos 2 horas antes de poderem ser novamente removidos.

Transferência de frascos para injetáveis congelados a uma temperatura entre -25 °C e -15 °C

- Os tabuleiros de frascos para injetáveis com tampa fechada contendo 195 frascos para injetáveis que sejam retirados do armazenamento de congelação (-25 °C a -15 °C) podem permanecer a uma temperatura até 25 °C por um período até 3 minutos.
- Os tabuleiros de frascos para injetáveis com tampa aberta, ou os tabuleiros de frascos para injetáveis contendo menos de 195 frascos para injetáveis, que sejam retirados do armazenamento de congelação (-25 °C a -15 °C) podem permanecer a uma temperatura até 25 °C por um período até 1 minuto.

Depois de retirado do tabuleiro de frascos para injetáveis, o frasco para injetáveis deve ser descongelado para utilização.

Medicamento diluído

A estabilidade química e física, incluindo durante o transporte, foi demonstrada durante 6 horas a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C após diluição em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar num congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

Condições de conservação do medicamento após descongelamento e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,45 ml de concentrado num frasco para injetáveis multidose transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha (borracha de bromobutilo sintética) e tampa roxa de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio. Cada frasco para injetáveis contém 6 doses, ver secção 6.6.

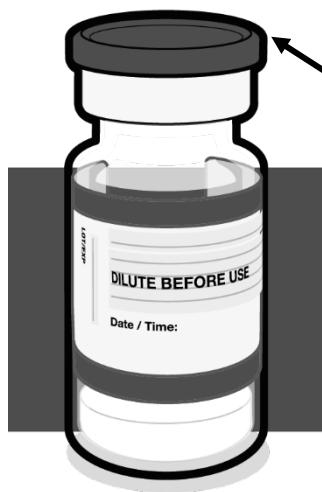
Embalagens de 195 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento

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

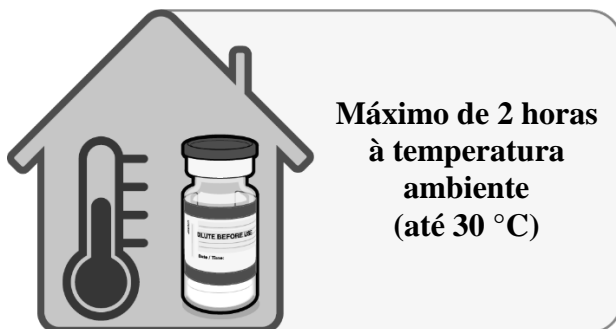
VERIFICAÇÃO DA DOSE DE COMIRNATY 30 MICROGRAMAS/DOSE DE CONCENTRADO PARA DISPERSÃO INJETÁVEL (IDADE IGUAL OU SUPERIOR A 12 ANOS)



Tampa roxa

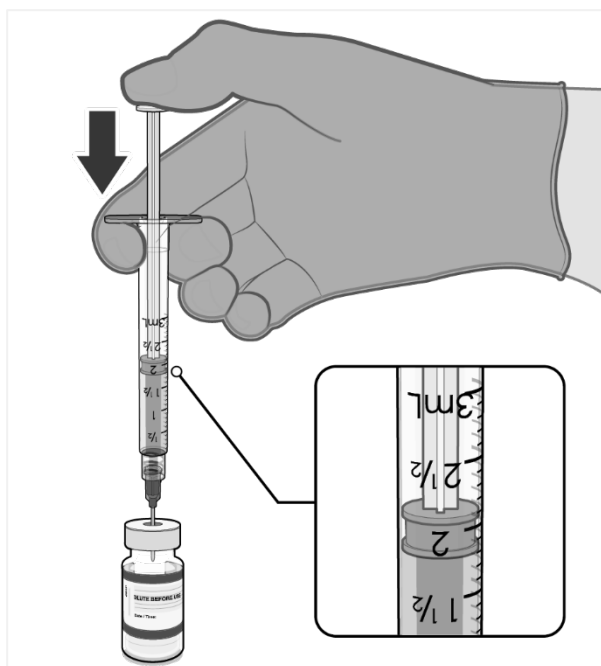
- Verifique se o frasco para injetáveis tem uma tampa de plástico roxa.
- Se o frasco para injetáveis tiver uma tampa de plástico cinzenta, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Comirnaty 30 microgramas/dose de dispersão injetável.
- Se o frasco para injetáveis tiver uma tampa de plástico laranja, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Comirnaty 10 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável.

**DESCONGELAMENTO ANTES DA DILUIÇÃO DE COMIRNATY
30 MICROGRAMAS/DOSE DE CONCENTRADO PARA DISPERSÃO INJETÁVEL
(IDADE IGUAL OU SUPERIOR A 12 ANOS)**



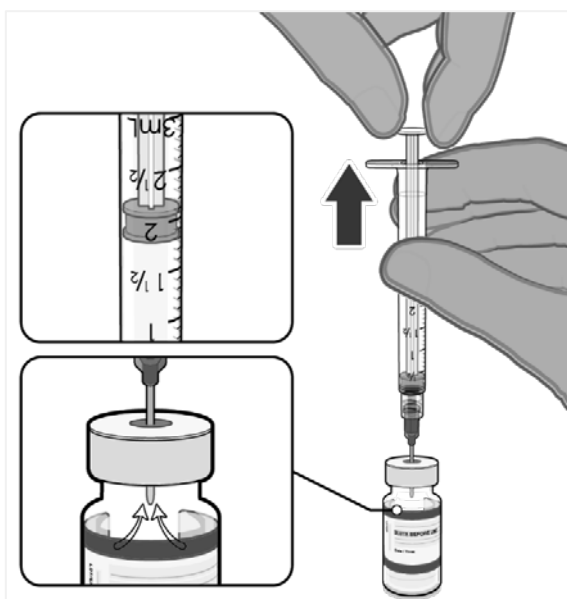
- O frasco para injetáveis multidose é conservado congelado e tem de ser descongelado antes da diluição. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar; uma embalagem de 195 frascos para injetáveis pode demorar 3 horas a descongelar. Em alternativa, os frascos para injetáveis congelados também podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C para uso imediato.
- O frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período até 1 mês a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 9 meses. Durante este prazo de validade de 1 mês a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, pode ser utilizado um período de até 12 horas para o transporte.
- Deixe o frasco para injetáveis descongelado atingir a temperatura ambiente. Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 2 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.
- Inverta suavemente o frasco para injetáveis 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas e opacas de cor branca a esbranquiçada.

DILUIÇÃO DE COMIRNATY 30 MICROGRAMAS/DOSE DE CONCENTRADO PARA DISPERSÃO INJETÁVEL (IDADE IGUAL OU SUPERIOR A 12 ANOS)



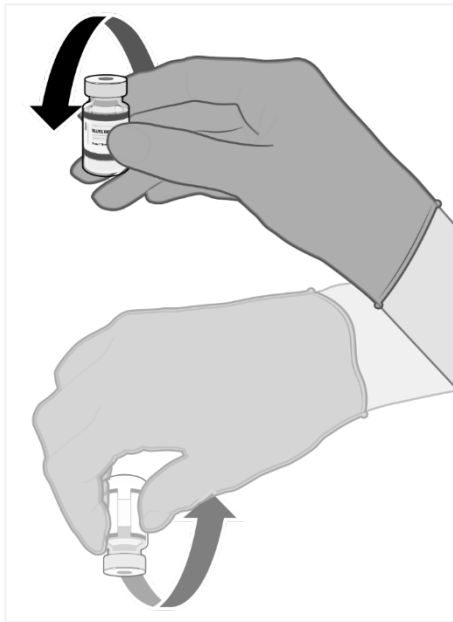
1,8 ml de solução injetável de cloreto de sódio 0,9%

- A vacina descongelada tem de ser diluída no frasco para injetáveis de origem com 1,8 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 e técnica asséptica.



Puxar o êmbolo até 1,8 ml para retirar o ar do frasco para injetáveis.

- Iguale a pressão do frasco para injetáveis antes de retirar a agulha da rolha de borracha do frasco para injetáveis, retirando 1,8 ml de ar para dentro da seringa de diluição vazia.



Inverter suavemente x 10

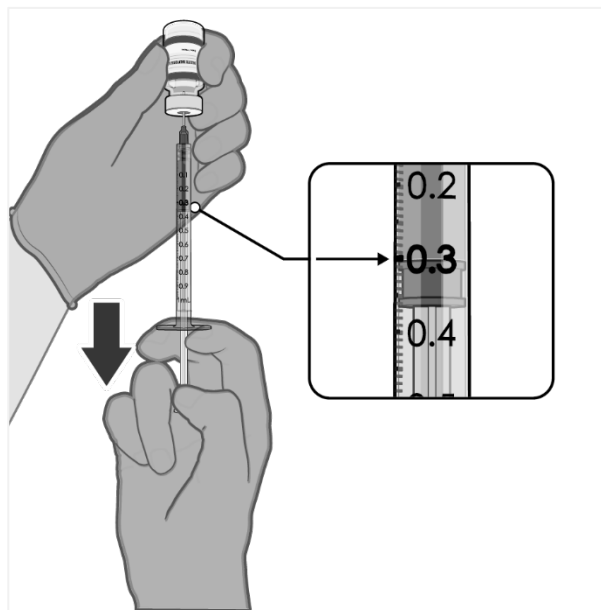
- Inverta suavemente 10 vezes a dispersão diluída. Não agite.
- A vacina diluída tem de apresentar-se como uma dispersão esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.



**Registrar a data e hora apropriada.
Utilizar no prazo de 6 horas após
a diluição.**

- Os frascos para injetáveis diluídos devem ser marcados com a data e hora apropriada.
- Após a diluição, conservar entre 2 °C a 30 °C e utilizar num período de 6 horas, incluindo qualquer tempo de transporte.
- Não congelar nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

**PREPARAÇÃO DE DOSES INDIVIDUAIS DE 0,3 ML DE COMIRNATY
30 MICROGRAMAS/DOSE DE CONCENTRADO PARA DISPERSÃO INJETÁVEL
(IDADE IGUAL OU SUPERIOR A 12 ANOS)**



0,3 ml de vacina diluída

- Após a diluição, o frasco para injetáveis contém 2,25 ml, a partir dos quais é possível extrair 6 doses de 0,3 ml.
- Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
- Retire 0,3 ml de Comirnaty.

Devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros.

Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 6 horas após a diluição.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

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

EU/1/20/1528/001

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

Data da primeira autorização: 21 de dezembro de 2020

Data da última renovação: 3 de novembro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://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

Comirnaty 30 microgramas/dose para dispersão injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Frasco para injetáveis multidose. Não diluir antes da utilização.

Um frasco para injetáveis (2,25 ml) contém 6 doses de 0,3 ml, ver secções 4.2 e 6.6.

Uma dose (0,3 ml) contém 30 microgramas de tozinameran, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (incorporados em nanopartículas lipídicas).

Tozinameran é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão injetável.

A vacina é uma dispersão congelada de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Comirnaty 30 microgramas/dose para dispersão injetável é indicado para a imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Comirnaty é administrado por via intramuscular num esquema de vacinação primário de 2 doses (0,3 ml cada). Recomenda-se que a segunda dose seja administrada 3 semanas após a primeira dose (ver secções 4.4 e 5.1).

Poderá administrar-se uma dose de reforço (terceira dose) de Comirnaty por via intramuscular, pelo menos, 6 meses após a segunda dose, em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos. A decisão sobre quando e a quem realizar uma terceira dose de Comirnaty deverá ser tomada com base nos dados de efetividade da vacina disponíveis, tendo em conta os dados de segurança limitados (ver secções 4.4 e 5.1).

A intercambialidade de Comirnaty com vacinas contra a COVID-19 de outros fabricantes para completar o esquema de vacinação primário, ou a dose de reforço (terceira dose), não foi estabelecida. Os indivíduos que tenham recebido 1 dose de Comirnaty devem receber uma segunda dose de Comirnaty para completar o esquema de vacinação primário e para quaisquer doses adicionais. As doses de Comirnaty 30 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável após a diluição e Comirnaty 30 microgramas/dose de dispersão injetável são consideradas intercambiáveis.

Gravemente imunocomprometidos com idade igual ou superior a 12 anos

Poderá ser administrada uma terceira dose, pelo menos, 28 dias após a segunda dose, a indivíduos gravemente imunocomprometidos (ver secção 4.4).

População pediátrica

Existe uma formulação pediátrica disponível para crianças com idades entre os 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade). Para mais informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Comirnaty 10 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável.

Idosos

Não são necessários ajustes da dose em idosos com ≥ 65 anos de idade. A segurança e a imunogenicidade de uma dose de reforço (terceira dose) de Comirnaty em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos baseia-se nos dados de segurança e de imunogenicidade em adultos com 18 a 55 anos de idade.

Modo de administração

Comirnaty 30 microgramas/dose para dispersão injetável deve ser administrado por via intramuscular (ver secção 6.6). Não diluir antes da utilização.

Os frascos para injetáveis de Comirnaty contêm 6 doses de 0,3 ml de vacina. Para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis, devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis. Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Não junte o excesso de vacina de vários frascos para injetáveis.

O local preferencial é o músculo deltoide no braço.

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

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

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

Para instruções de descongelamento, manuseamento e eliminação da vacina, ver a 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. Deve estar imediatamente disponível tratamento médico e supervisão na eventualidade de uma reação anafilática após a administração da vacina.

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

Miocardite e pericardite

Existe um risco acrescido de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty. Estas doenças podem desenvolver-se em apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino (ver secção 4.8). Os dados disponíveis sugerem que o curso da miocardite e da pericardite após a vacinação não é diferente do curso da miocardite e pericardite em geral.

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

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

O risco de miocardite após uma terceira dose de Comirnaty não foi ainda caracterizado.

Reações relacionadas com ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reação vasovagal (síncope), hiperventilação, ou reações relacionadas com stress (p. ex., tonturas, palpitações, aumento da frequência cardíaca, alterações na tensão arterial, parestesia, hipostesia e sudação), associadas ao processo de vacinação em si. As reações relacionadas com stress são temporárias e resolvem-se por si. Os indivíduos devem ser aconselhados a comunicarem quaisquer sintomas à pessoa que administra a vacina para sua avaliação. É importante que sejam tomadas precauções para evitar lesões causadas por desmaio.

Comorbilidades

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

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

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

Indivíduos imunocomprometidos

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

A recomendação de considerar uma terceira dose em indivíduos gravemente imunocomprometidos baseia-se em evidência serológica limitada de uma série de casos na literatura, proveniente da gestão clínica de doentes com imunocompromisso iatrogénico após a transplantação de órgãos sólidos (ver secção 4.2).

Duração da proteção

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

Limitações da efetividade da vacina

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma grande quantidade de dados observacionais provenientes de mulheres grávidas vacinadas com Comirnaty durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou um aumento de resultados adversos na gravidez. Embora os dados sobre os resultados de gravidez após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam atualmente limitados, não se observou qualquer aumento do risco de aborto espontâneo. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Comirnaty pode ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Não se preveem efeitos sobre o recém-nascido/bebé amamentado, uma vez que a exposição sistémica da mulher que amamenta à Comirnaty é negligenciável. Os dados observacionais provenientes de mulheres que amamentaram após a vacinação não demonstraram risco de efeitos adversos nos recém-nascidos/bebés amamentados. Comirnaty pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos com 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 ou utilizar máquinas

Os efeitos de Comirnaty 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

A segurança de Comirnaty foi avaliada em participantes com idade igual ou superior a 12 anos em 2 estudos clínicos que incluíram 23 205 participantes (incluindo 22 074 participantes com idade igual ou superior a 16 anos de idade e 1 131 adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos) que receberam, pelo menos, uma dose de Comirnaty.

O perfil geral de segurança de Comirnaty em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos.

Para além disso, 306 participantes existentes de Fase 3, com 18 a 55 anos de idade, receberam uma dose de reforço (terceira dose) de Comirnaty, aproximadamente, 6 meses após a segunda dose. O perfil global de segurança da dose de reforço (terceira dose) foi semelhante ao que foi observado após 2 doses.

Participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

No Estudo 2, um total de 22 026 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam, pelo menos, 1 dose de Comirnaty e um total de 22 021 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam placebo (incluindo 138 e 145 adolescentes com 16 e 17 anos de idade nos grupos da vacina e de placebo, respetivamente). Um total de 20 519 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam 2 doses de Comirnaty.

No momento da análise do Estudo 2, com data de fecho de dados de 13 de março de 2021 para o período de seguimento controlado com placebo, em ocultação, até às datas de desocultação dos participantes, um total de 25 651 (58,2%) participantes (13 031 participantes que receberam Comirnaty e 12 620 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 16 anos, foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose. Esta análise incluiu um total de 15 111 participantes (7 704 participantes que receberam Comirnaty e 7 407 participantes que receberam placebo) com idade entre os 16 e os 55 anos, e um total de 10 540 participantes (5 327 participantes que receberam Comirnaty e 5 213 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 56 anos.

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam 2 doses, foram dor no local de injeção (>80%), fadiga (>60%), cefaleias (>50%), mialgia (>40%), arrepios (>30%), artralgia (>20%), pirexia e tumefação no local de injeção (>10%). Geralmente, foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação. Uma frequência ligeiramente inferior de reatogenicidade foi associada à idade mais avançada.

O perfil de segurança em 545 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam Comirnaty e que eram seropositivos para o vírus SARS-CoV-2 no início do estudo foi semelhante ao observado na população em geral.

Adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise do seguimento da segurança de longa duração do Estudo 2, 2 260 adolescentes (1 131 que receberam Comirnaty e 1 129 que receberam placebo) tinham entre 12 e 15 anos de idade. Destes, 1 559 adolescentes (786 que receberam Comirnaty e 773 que receberam placebo) foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose de Comirnaty. A avaliação da segurança no Estudo 2 está em curso.

As reações adversas mais frequentes nos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que receberam 2 doses, foram: dor no local da injeção (> 90%), fadiga e cefaleia (> 70%), mialgia e arrepios (> 40%), artralgia e pirexia (> 20%).

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

Um subconjunto de participantes do Estudo 2 de Fase 2/3, com 306 adultos, com idade entre os 18 e 55 anos, que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço (terceira dose) de Comirnaty, aproximadamente, 6 meses (intervalo de 4,8 a 8,0 meses) depois de receberem a Dose 2.

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade entre os 18 e 55 anos foram dor no local de injeção (> 80%), fadiga (> 60%), cefaleia (> 40%), mialgia (> 30%), arrepios e artralgia (> 20%).

Lista tabelada de reações adversas em estudos clínicos e experiência pós-comercialização em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão indicadas em baixo de acordo com as seguintes categorias de frequência:

Muito frequentes ($\geq 1/10$),

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

Pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$),

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

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

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

Tabela 1: Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty e experiência pós-comercialização em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)	Muito raros ($< 1/10\ 000$)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia ^a			
Doenças do sistema imunitário			Reações de hipersensibilidade (p. ex., erupção cutânea, prurido, urticária ^b , angioedema ^b)			Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição			Diminuição do apetite			
Perturbações do foro psiquiátrico			Insónia			
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias		Letargia	Paralisia facial periférica aguda ^c		Parestesia ^d ; Hipostesia ^d
Cardiopatias					Miocardite ^d ; Pericardite ^d	
Afeções gastrointestinais	Diarreia ^d	Náuseas, vômitos ^d				
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Hiperidrose; Suores noturnos			Eritema multiforme ^d

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)	Raros (≥ 1/10 000 a < 1/1 000)	Muito raros (< 1/10 000)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia; Mialgia		Dor nas extremidades ^e			
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local de injeção; Fadiga; Arrepios; Pirexia ^f ; Tumefação no local de injeção	Rubor no local de injeção	Astenia; Mal-estar geral; Prurido no local de injeção			Edema extenso do membro vacinado ^d ; Edema facial ^g

- Foi observada uma frequência mais elevada de linfadenopatia (5,2% versus 0,4%) em participantes que receberam uma dose de reforço (terceira dose) em comparação com participantes que receberam 2 doses.
- A categoria de frequência para urticária e angioedema foi Raros.
- Durante o período de seguimento de segurança do ensaio clínico e até 14 de novembro de 2020, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda no grupo de placebo.
- Reação adversa determinada após a autorização.
- Refere-se ao braço vacinado.
- Observou-se uma maior frequência de pirexia após a segunda dose em comparação com a primeira dose.
- Na fase de pós-comercialização foi notificado edema facial em pessoas vacinadas com história de preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis.

Descrição de reações adversas selecionadas

Miocardite

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

Dois grandes estudos farmacoepidemiológicos europeus avaliaram o risco acrescido em jovens do sexo masculino após a segunda dose de Comirnaty. Um estudo demonstrou que, num período de 7 dias após a segunda dose, ocorreram cerca de mais 0,265 (IC de 95 %: 0,255 - 0,275) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 12 e os 29 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas. Noutro estudo, num período de 28 dias após a segunda dose, registaram-se mais 0,57 (IC de 95 %: 0,39 - 0,75) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 16 e os 24 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Eficácia

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

Eficácia em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

Na Fase 2/3 do Estudo 2, com base nos dados acumulados até 14 de novembro de 2020, foram aleatorizados aproximadamente 44 000 participantes num rácio 1:1 para receber 2 doses da Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. As análises de eficácia incluíram participantes que tinham recebido a segunda dose no prazo de 19 a 42 dias após a primeira administração. A maioria (93,1%) dos indivíduos vacinados receberam a segunda dose 19 a 23 dias após a primeira dose. Está previsto o seguimento dos participantes até 24 meses após a Dose 2, para avaliações de segurança e eficácia contra a COVID-19. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 14 dias antes e depois da administração de uma vacina contra a gripe, para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 60 dias antes ou depois de receberem derivados sanguíneos/plasmáticos ou imunoglobulinas até ao final do estudo para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo.

A população para a análise do parâmetro primário de eficácia incluiu 36 621 participantes com idade igual ou superior a 12 anos (18 242 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 18 379 no

grupo de placebo), sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda dose. Além disso, 134 participantes tinham entre 16 e 17 anos de idade (66 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 68 no grupo de placebo) e 1 616 participantes tinham 75 anos de idade ou mais (804 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 812 no grupo de placebo).

Aquando da análise primária de eficácia, os participantes tinham sido seguidos para COVID-19 sintomática durante um total de 2 214 pessoa-anos no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e durante um total de 2 222 pessoa-anos no grupo de placebo.

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

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

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

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *			
Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 18 198 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)^e
Todos os participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 a 64 anos de idade	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 anos de idade ou mais	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 a 74 anos de idade	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 anos de idade ou mais	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 [*Definição de caso: (pelo menos 1 de) febre, surgimento ou agravamento de tosse, surgimento ou agravamento de falta de ar, arrepios, surgimento ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato, dor de garganta, diarreia ou vômitos.]

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

a. N = Número de participantes no grupo especificado.

b. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.

c. Tempo total de vigilância em 1 000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.

e. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância. IC não ajustado para multiplicidade.

A eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 para a prevenção da primeira ocorrência de COVID-19 a partir do período de 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 94,6% (intervalo de confiança de 95% de 89,6% a 97,6%) em participantes com idade igual ou superior a 16 anos, com ou sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2.

Além disso, análises de subgrupos do parâmetro de eficácia primária mostraram estimativas de pontos de eficácia semelhantes entre sexos, grupos étnicos, e participantes com comorbilidades associadas a um risco elevado de COVID-19 grave.

Foram efetuadas análises da eficácia atualizadas com casos adicionais de COVID-19 confirmados acumulados durante o seguimento controlado com placebo, em ocultação, representando um período de até 6 meses após a Dose 2 na população de eficácia.

A informação atualizada de eficácia da vacina está apresentada na Tabela 3.

Tabela 3: Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2* antes dos 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias) durante o período de seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 20 998 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC^e)
Todos os participantes ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 a 64 anos de idade	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 anos de idade ou mais	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 a 74 anos de idade	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 anos de idade ou mais	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; surgimento ou agravamento de tosse; surgimento ou agravamento de falta de ar; arrepios; surgimento ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

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

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1 000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) de 95%, bilateral, para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- Incluiu casos confirmados em participantes com 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19; 16 no grupo do placebo.

Na análise da eficácia atualizada, a eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da primeira ocorrência de COVID-19, 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 91,1%

(IC 95% de 88,8% a 93,0%) em participantes na população de eficácia avaliável, com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Para além disso, as análises da eficácia atualizadas por subgrupo revelaram estimativas de eficácia pontuais semelhantes entre géneros, grupos étnicos, geografia e participantes com comorbilidades médicas e obesidade associadas a um elevado risco de COVID-19 grave.

Eficácia contra a COVID-19 grave

As análises da eficácia atualizadas referentes aos parâmetros de avaliação secundários de eficácia dão suporte a um benefício da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da COVID-19 grave.

Desde 13 de março de 2021, a eficácia da vacina contra a COVID-19 grave é apresentada apenas para participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 (Tabela 4), uma vez que as contagens de casos de COVID-19 em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foram as mesmas que nos participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2, tanto no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 como no do placebo.

Tabela 4: Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 grave em participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2* com base na *Food and Drug Administration (FDA) após a Dose 1 ou a partir de 7 dias após a Dose 2 no seguimento controlado com placebo**

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 casos n1^a Tempo de vigilância (n2^b)	Placebo casos n1^a Tempo de vigilância (n2^b)	Eficácia da vacina % (95% IC^c)
Após a Dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dias após a Dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; surgimento ou agravamento de tosse; surgimento ou agravamento de falta de ar; arrepios; surgimento ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Doença grave por COVID-19, conforme definição da FDA, é COVID-19 confirmada e presença de, pelo menos, 1 dos seguintes:

- Sinais clínicos em repouso indicativos de doença sistémica grave (frequência respiratória ≥ 30 ciclos por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 batimentos por minuto, saturação de oxigénio $\leq 93\%$ com ar ambiente e ao nível do mar, ou com uma razão de pressão parcial de oxigénio no sangue arterial para fração inspirada de oxigénio < 300 mmHg);
- Falência respiratória [definida como a necessidade de oxigénio de elevado fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)];
- Evidência de choque (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, pressão arterial diastólica < 60 mmHg ou necessidade de vasopressores);
- Disfunção renal, hepática ou neurológica aguda, significativa;
- Admissão numa unidade de cuidados intensivos;
- Morte.

a. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.

b. n2 = Número de participantes em risco de corresponderem ao parâmetro de avaliação.

c. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

d. Eficácia avaliada com base em toda a população (com intenção de tratar modificada) de eficácia disponível da Dose 1, a qual incluiu todos os participantes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose da intervenção em estudo.

e. Tempo total de vigilância em 1 000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 vai desde a Dose 1 até ao final do período de vigilância.

- f. Eficácia avaliada com base na população de eficácia avaliável (7 Dias), a qual incluiu todos os participantes elegíveis aleatorizados que receberam todas as doses da intervenção em estudo, conforme aleatorizados na janela pré-definida, não apresentam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.
- g. Tempo total de vigilância em 1 000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

Eficácia e imunogenicidade em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise inicial do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (representando uma mediana da duração do seguimento de > 2 meses após a Dose 2) sem evidência de infecção prévia, não houve casos em 1 005 participantes que receberam a vacina e 16 casos em 978 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 75,3; 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 0 casos nos 1 119 participantes que receberam a vacina e 18 casos em 1 110 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 78,1; 100,0).

Foram realizadas análises da eficácia atualizadas com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos sem evidência de infecção prévia, não houve casos em 1 057 participantes que receberam a vacina e 28 casos em 1 030 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 86,8; 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 0 casos nos 1 119 participantes que receberam a vacina e 30 casos em 1 109 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 87,5; 100,0).

No Estudo 2, realizou-se, um mês após a segunda dose, uma análise dos títulos neutralizantes do SARS-CoV-2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes sem evidência serológica ou virológica de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até um mês após a segunda dose, comparando a resposta dos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (n = 190) com a resposta dos participantes com idade entre os 16 e 25 anos (n = 170).

O rácio dos títulos expressos em média geométrica (GMT) entre a faixa etária dos 12 aos 15 anos e a faixa etária dos 16 aos 25 anos foi de 1,76, com um IC bilateral 95% de 1,47 a 2,10. Deste modo, o critério de não inferioridade de 1,5 vezes foi satisfeito, uma vez que o limite inferior do IC bilateral de 95% para o rácio da média geométrica (GMR) foi de > 0,67.

Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 18 anos – após a dose de reforço (terceira dose)

A efetividade de uma dose de reforço de Comirnaty baseou-se numa avaliação de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra o SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). No Estudo 2, a comparação das análises dos NT50 1 mês após a dose de reforço em relação a 1 mês após a série primária, em indivíduos entre os 18 e 55 anos de idade que não apresentavam qualquer evidência serológica ou virológica de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 até 1 mês após a vacinação de reforço, demonstraram não inferioridade tanto para o rácio da média geométrica (GMR) como para a diferença nas taxas de resposta serológica. A resposta serológica de um participante foi definida como a obtenção de uma subida ≥ 4 vezes nos NT50 em relação ao início do estudo (antes da série primária). Estas análises estão resumidas na Tabela 5.

Tabela 5: Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – comparação do GMT e da taxa de resposta serológica entre 1 mês após a dose de reforço e 1 mês após a série primária – participantes entre os 18 e 55 anos de idade sem evidência de infecção até 1 mês após a dose de reforço* – população de imunogenicidade avaliável para a dose de reforço[±]

	n	1 mês após a dose de reforço (IC 95%)	1 mês após a série primária (IC 95%)	1 mês após a dose de reforço/1 mês após a série primária (IC 97,5%)	Satisfaz o objetivo de não inferioridade (S/N)
Média geométrica de 50% de títulos neutralizantes (GMT^b)	212 ^a	2 466,0 ^b (2 202,6; 2 760,8)	750,6 ^b (656,2; 858,6)	3,29 ^c (2,77; 3,90)	S ^d
Taxa de resposta serológica (%) para 50% de títulos neutralizantes[†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	196 ^f 98,0% (95,0%; 99,5%)	1,5% ^g (-0,7%; 3,7% ^h)	S ⁱ

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave -; S/N = sim/não.

[†] Foram determinados NT50 do SARS-CoV-2 utilizando o Ensaio de Microneutralização do Vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus repórter fluorescente derivado da estirpe USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra de NT50 é definida como a diluição de soro recíproca com a qual 50% do vírus é neutralizado.

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 1 mês depois de terem recebido uma dose de reforço de Comirnaty) de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 (i.e., anticorpos com N-ligante [soro] negativos e SARS-CoV-2 não detetado por NAAT [exsudado nasal]) e que apresentaram um teste NAAT negativo (exsudado nasal) em qualquer visita não programada até 1 mês após a dose de reforço.

[±] Todos os participantes elegíveis que tinham recebido 2 doses de Comirnaty, conforme inicialmente aleatorizados, tendo a Dose 2 sido recebida na janela pré-definida (no período de 19 a 42 dias após a Dose 1), receberam uma dose de reforço de Comirnaty, tinham pelo menos 1 resultado válido e determinado de imunogenicidade após a dose de reforço, com base numa colheita de sangue, num período de tempo apropriado (no período de 28 a 42 dias após a dose de reforço), e não apresentavam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.

a. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados em ambos os pontos temporais de colheita de amostras, na janela especificada.

b. Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição t de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como $0,5 \times \text{LLOQ}$.

c. Os GMR e IC de 97,5% bilaterais foram calculados por exponenciação das diferenças médias dos logaritmos do ensaio e dos IC correspondentes (com base na distribuição t de Student).

d. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para o GMR for $> 0,67$ e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,80$.

e. n = Número de participantes com resultados válidos e determinados de ensaio para o ensaio especificado, no início do estudo, 1 mês após a Dose 2 e 1 mês após a dose de reforço na janela especificada. Estes valores são os denominadores para o cálculo das percentagens.

f. Número de participantes com resposta serológica para o dado ensaio com a dada dose/ponto temporal de colheita da amostra.

g. Diferença em termos de proporções, expressa em percentagem (1 mês após a dose de reforço – 1 mês após a Dose 2).

h. IC bilateral de Wald, ajustado, para a diferença em termos de proporções, expressa em percentagem.

i. É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para a diferença em termos de percentagem for $> -10\%$.

População pediátrica

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

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Toxicidade geral

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

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

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

Toxicidade reprodutiva

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)

1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)

Colesterol

Trometamol

Cloridrato de trometamol

Sacarose
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

Frasco para injetáveis congelado

9 meses se conservado a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. Após a receção, a vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C.

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 6 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frasco para injetáveis descongelado

Conservação e transporte durante um período de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 9 meses.

- Ao mover o medicamento para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, o prazo de validade atualizado tem de ser escrito na embalagem exterior e a vacina deve ser utilizada ou eliminada até ao prazo de validade atualizado. O prazo de validade original deve ser riscado.
- Se a vacina for recebida a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, deve ser conservada a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Verifique se o prazo de validade na embalagem exterior foi atualizado para refletir o prazo de validade em refrigeração e se o prazo de validade original foi riscado.

Antes da utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados por um período de até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C.

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

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

Gestão dos desvios de temperatura durante a conservação refrigerada

- Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis por abrir permanece estável durante um período máximo de 10 semanas quando conservado a temperaturas entre -2 °C e 2 °C, dentro do período de conservação de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C.
- Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis pode ser conservado durante um período máximo de 24 horas a temperaturas entre 8 °C e 30 °C, incluindo o período máximo de 12 horas após a primeira perfuração.

Esta informação destina-se a orientar os profissionais de saúde apenas em caso de desvios temporários de temperatura.

Frasco para injetáveis aberto

A estabilidade química e física foi demonstrada durante 12 horas a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura exclua os riscos de

contaminação microbiana, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar num congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

2,25 ml de solução num frasco para injetáveis multidose transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha (borracha de bromobutilo sintética) e tampa cinzenta de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio. Cada frasco para injetáveis contém 6 doses, ver secção 6.6.


Embalagens de 195 frascos para injetáveis ou 10 frascos para injetáveis

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

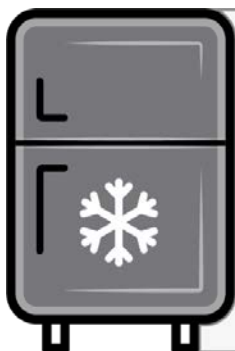
6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento

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

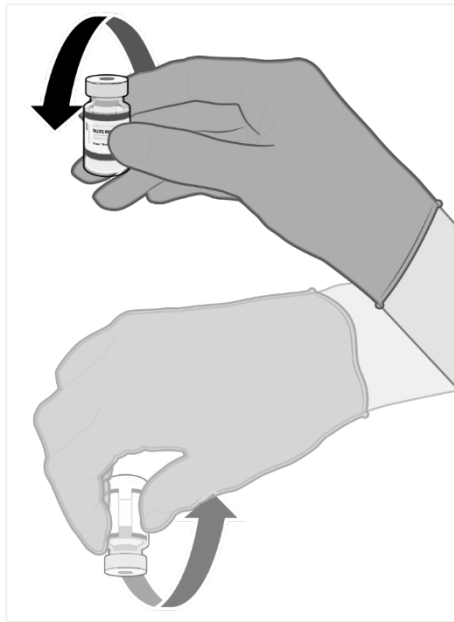
VERIFICAÇÃO DA DOSE DE COMIRNATY 30 MICROGRAMAS/DOSE PARA DISPERSÃO INJETÁVEL (IDADE IGUAL OU SUPERIOR A 12 ANOS)	
 <p>Tampa cinzenta</p>	<ul style="list-style-type: none">• Verifique se o frasco para injetáveis tem uma tampa de plástico cinzenta.• Se o frasco tiver uma tampa de plástico roxa, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Comirnaty 30 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável.• Se o frasco para injetáveis tiver uma tampa de plástico laranja, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Comirnaty 10 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável.

**MANUSEAMENTO ANTES DA UTILIZAÇÃO DE COMIRNATY
30 MICROGRAMAS/DOSE PARA DISPERSÃO INJETÁVEL (IDADE IGUAL OU
SUPERIOR A 12 ANOS)**



Conservar durante até 10 semanas entre 2 °C e 8 °C, atualizar o prazo de validade na embalagem exterior

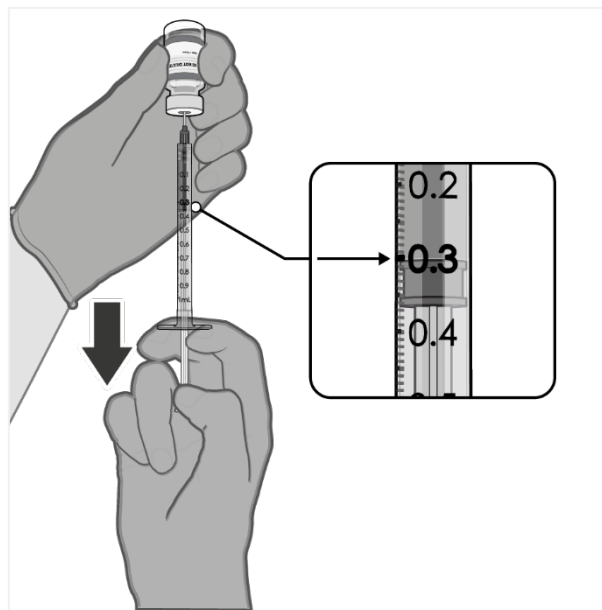
- Se o frasco para injetáveis multidose for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar; uma embalagem de 10 frascos para injetáveis pode demorar 6 horas a descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes de utilizar.
- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados durante um período máximo de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 9 meses.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.



Inverter suavemente x 10

- Antes de utilizar, misture invertendo suavemente 10 vezes os frascos para injetáveis. Não agite.
- Antes de misturar, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas de cor branca a esbranquiçada.
- Depois de misturada, a vacina deve apresentar-se como uma dispersão esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina se observar a presença de partículas ou descoloração.

**PREPARAÇÃO DE DOSES INDIVIDUAIS DE 0,3 ML DE COMIRNATY
30 MICROGRAMAS/DOSE PARA DISPERSÃO INJETÁVEL (IDADE IGUAL OU
SUPERIOR A 12 ANOS)**



0,3 ml de vacina

- Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
- Retire 0,3 ml de Comirnaty.

Devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros.

Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a primeira perfuração. Registe a data/hora apropriada no frasco para injetáveis.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

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

EU/1/20/1528/003
EU/1/20/1528/002

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

Data da primeira autorização: 21 de dezembro de 2020

Data da última renovação: 3 de novembro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://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

Comirnaty 10 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Frasco para injetáveis multidose que tem de ser diluído antes da utilização.

Um frasco para injetáveis (1,3 ml) contém 10 doses de 0,2 ml após a diluição, ver secções 4.2 e 6.6.

Uma dose (0,2 ml) contém 10 microgramas de tozinameran, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (incorporados em nanopartículas lipídicas).

Tozinameran é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para dispersão injetável (concentrado estéril).
A vacina é uma dispersão congelada de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Comirnaty 10 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável é indicado para a imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 em indivíduos com idade entre os 5 e 11 anos.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade)

Comirnaty 10 microgramas/dose é administrado por via intramuscular após a diluição num esquema de vacinação de 2 doses (0,2 ml cada). Recomenda-se que a segunda dose seja administrada 3 semanas após a primeira dose (ver secções 4.4 e 5.1).

A intercambialidade de Comirnaty com vacinas contra a COVID-19 de outros fabricantes para completar o esquema de vacinação não foi estabelecida. Os indivíduos que tenham recebido 1 dose de Comirnaty devem receber uma segunda dose de Comirnaty para completar o esquema de vacinação.

Comirnaty 10 microgramas/dose deve ser utilizado apenas em crianças entre os 5 e 11 anos de idade.

Gravemente imunocomprometidos com idade igual ou superior a 5 anos

Poderá ser administrada uma terceira dose, pelo menos, 28 dias após a segunda dose, a indivíduos gravemente imunocomprometidos (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Comirnaty em crianças pediátricas com idade inferior a 5 anos não foram ainda estabelecidas.

Modo de administração

Comirnaty 10 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável deve ser administrado por via intramuscular após a diluição (ver secção 6.6).

Após a diluição, os frascos para injetáveis de Comirnaty contêm 10 doses de 0,2 ml de vacina. Para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis, devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis. Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Não junte o excesso de vacina de vários frascos para injetáveis.

O local preferencial é o músculo deltoide no braço.

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

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

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

Para instruções de descongelamento, manuseamento e eliminação da vacina, ver a 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. Deve estar imediatamente disponível tratamento médico e supervisão na eventualidade de uma reação anafilática após a administração da vacina.

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

Miocardite e pericardite

Existe um risco acrescido de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty. Estas doenças podem desenvolver-se em apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino (ver secção 4.8). Os dados disponíveis sugerem que o curso da miocardite e da pericardite após a vacinação não é diferente do curso da miocardite e pericardite em geral.

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

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

O risco de miocardite após uma terceira dose de Comirnaty não foi ainda caracterizado.

Reações relacionadas com ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reação vasovagal (síncope), hiperventilação, ou reações relacionadas com stress (p. ex., tonturas, palpitações, aumento da frequência cardíaca, alterações na tensão arterial, parestesia, hipostesia e sudação), associadas ao processo de vacinação em si. As reações relacionadas com stress são temporárias e resolvem-se por si. Os indivíduos devem ser aconselhados a comunicarem quaisquer sintomas à pessoa que administra a vacina para sua avaliação. É importante que sejam tomadas precauções para evitar lesões causadas por desmaio.

Comorbilidades

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

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

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

Indivíduos imunocomprometidos

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

A recomendação de considerar uma terceira dose em indivíduos gravemente imunocomprometidos baseia-se em evidência serológica limitada de uma série de casos na literatura, proveniente da gestão clínica de doentes adultos com imunocompromisso iatrogénico após a transplantação de órgãos sólidos (ver secção 4.2).

Duração da proteção

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

Limitações da eficácia da vacina

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma grande quantidade de dados observacionais provenientes de mulheres grávidas vacinadas com Comirnaty durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou um aumento de resultados adversos na gravidez. Embora os dados sobre os resultados de gravidez após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam atualmente limitados, não se observou qualquer aumento do risco de aborto espontâneo. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Comirnaty pode ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Não se preveem efeitos sobre o recém-nascido/bebé amamentado, uma vez que a exposição sistémica da mulher que amamenta à Comirnaty é negligenciável. Os dados observacionais provenientes de mulheres que amamentaram após a vacinação não demonstraram risco de efeitos adversos nos recém-nascidos/bebés amamentados. Comirnaty pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos com 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 ou utilizar máquinas

Os efeitos de Comirnaty 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

A segurança de Comirnaty foi avaliada em participantes com idade igual ou superior a 5 anos em 3 estudos clínicos que incluíram 24,675 participantes (incluindo 22 026 participantes com idade igual ou superior a 16 anos de idade, 1 131 adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos e 3 109 crianças com idade entre os 5 e 11 anos) que receberam, pelo menos, uma dose de Comirnaty.

O perfil geral de segurança de Comirnaty em participantes com idade entre os 5 e 15 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos.

Para além disso, 306 participantes existentes de Fase 3, com 18 a 55 anos de idade, receberam uma dose de reforço (terceira dose) de Comirnaty, aproximadamente, 6 meses após a segunda dose. O perfil global de segurança da dose de reforço (terceira dose) foi semelhante ao que foi observado após 2 doses.

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos de idade (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após 2 doses

No Estudo 3, um total de 1 518 crianças com idade entre os 5 a 11 anos receberam, pelo menos, uma dose de Comirnaty 10 µg e um total de 750 crianças com idade entre os 5 e 11 anos receberam placebo. No momento da análise da Fase 2/3 do Estudo 3 com dados até à data de corte de 6 de

setembro de 2021, 2 158 (95,1%) crianças (1 444 receberam Comirnaty 10µg e 714 receberam placebo) foram acompanhadas durante, pelo menos, 2 meses após a segunda dose de Comirnaty 10 µg. Uma análise dos dados de acontecimentos adversos da Fase 2/3 do Estudo 3 também incluiu outros 2 379 participantes (1 591 receberam Comirnaty 10 µg e 788 receberam placebo), dos quais 71,2% tiveram um período de seguimento de, pelo menos, 2 semanas após a segunda dose até à data de corte de 8 de outubro de 2021. A avaliação da segurança no Estudo 3 está em curso.

As reações adversas mais frequentes em crianças com idade entre os 5 e 11 anos de idade foram dor no local de injeção (> 80%), fadiga (>50%), cefaleia (> 30%), rubor e tumefação no local de injeção (> 20%), mialgia e arrepios (> 10%).

Participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

No Estudo 2, um total de 22 026 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam, pelo menos, 1 dose de Comirnaty 30 µg e um total de 22 021 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam placebo (incluindo 138 e 145 adolescentes com 16 e 17 anos de idade nos grupos da vacina e de placebo, respetivamente). Um total de 20 519 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam 2 doses de Comirnaty.

No momento da análise do Estudo 2, com data de fecho de dados de 13 de março de 2021 para o período de seguimento controlado com placebo, em ocultação, até às datas de desocultação dos participantes, um total de 25 651 (58,2%) participantes (13 031 participantes que receberam Comirnaty e 12 620 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 16 anos, foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose. Esta análise incluiu um total de 15 111 participantes (7 704 participantes que receberam Comirnaty e 7 407 participantes que receberam placebo) com idade entre os 16 e os 55 anos, e um total de 10 540 participantes (5 327 participantes que receberam Comirnaty e 5 213 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 56 anos.

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam 2 doses, foram dor no local de injeção (>80%), fadiga (>60%), cefaleias (>50%), mialgia (>40%), arrepios (>30%), artralgia (>20%), pirexia e tumefação no local de injeção (>10%). Geralmente, foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação. Uma frequência ligeiramente inferior de reatogenicidade foi associada à idade mais avançada.

O perfil de segurança em 545 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam Comirnaty e que eram seropositivos para o vírus SARS-CoV-2 no início do estudo foi semelhante ao observado na população em geral.

Adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise do seguimento da segurança de longa duração do Estudo 2, 2 260 adolescentes (1 131 que receberam Comirnaty e 1 129 que receberam placebo) tinham entre 12 e 15 anos de idade. Destes, 1 559 adolescentes (786 que receberam Comirnaty e 773 que receberam placebo) foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose de Comirnaty. A avaliação da segurança no Estudo 2 está em curso.

As reações adversas mais frequentes nos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que receberam 2 doses, foram: dor no local da injeção (> 90%), fadiga e cefaleia (> 70%), mialgia e arrepios (> 40%), artralgia e pirexia (> 20%).

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

Um subconjunto de participantes do Estudo 2 de Fase 2/3, com 306 adultos, com idade entre os 18 e 55 anos, que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço (terceira dose) de Comirnaty, aproximadamente, 6 meses (intervalo de 4,8 a 8,0 meses) depois de receberem a Dose 2.

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade entre os 18 e 55 anos foram dor no local de injeção (> 80%), fadiga (> 60%), cefaleia (> 40%), mialgia (> 30%), arrepios e artralgia (> 20%).

Lista tabelada de reações adversas em estudos clínicos e experiência pós-comercialização em indivíduos com idade igual ou superior a 5 anos

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão indicadas em baixo de acordo com as seguintes categorias de frequência:

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

Tabela 1: Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty e experiência pós-comercialização em indivíduos com idade igual ou superior a 5 anos

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)	Muito raros ($< 1/10\ 000$)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia ^a			
Doenças do sistema imunitário			Reações de hipersensibilidade (p. ex., erupção cutânea, prurido, urticária ^b , angioedema ^b)			Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição			Diminuição do apetite			
Perturbações do foro psiquiátrico			Insónia			
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias		Letargia	Paralisia facial periférica aguda ^c		Parestesia ^d ; Hipostesia ^d
Cardiopatias					Miocardite ^d ; Pericardite ^d	
Afeções gastrointestinais	Diarreia ^d	Náuseas, vômitos ^d				
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Hiperidrose; Suores noturnos			Eritema multiforme ^d
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia; Mialgia		Dor nas extremidades ^e			

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)	Raros (≥ 1/10 000 a < 1/1 000)	Muito raros (< 1/10 000)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local de injeção; Fadiga; Arrepios; Pirexia ^f ; Tumefação no local de injeção	Rubor no local de injeção ^h	Astenia; Mal-estar geral; Prurido no local de injeção			Edema extenso do membro vacinado ^d ; Edema facial ^g

- a. Foi observada uma frequência mais elevada de linfadenopatia (5,2% versus 0,4%) em participantes que receberam uma dose de reforço (terceira dose) em comparação com participantes que receberam 2 doses.
- b. A categoria de frequência para urticária e angioedema foi Raros.
- c. Durante o período de seguimento de segurança do ensaio clínico e até 14 de novembro de 2020, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda no grupo de placebo.
- d. Reação adversa determinada após a autorização.
- e. Refere-se ao braço vacinado.
- f. Observou-se uma maior frequência de pirexia após a segunda dose em comparação com a primeira dose.
- g. Na fase de pós-comercialização foi notificado edema facial em pessoas vacinadas com história de preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis.
- h. Rubor do local de injeção ocorreu com maior frequência (muito frequente) em crianças com idade entre os 5 e 11 anos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Miocardite

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

Dois grandes estudos farmacoepidemiológicos europeus avaliaram o risco acrescido em jovens do sexo masculino após a segunda dose de Comirnaty. Um estudo demonstrou que, num período de 7 dias após a segunda dose, ocorreram cerca de mais 0,265 (IC de 95 %: 0,255 - 0,275) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 12 e os 29 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas. Noutro estudo, num período de 28 dias após a segunda dose, registaram-se mais 0,57 (IC de 95 %: 0,39 - 0,75) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 16 e os 24 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Eficácia

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

Eficácia em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

Na Fase 2/3 do Estudo 2, com base nos dados acumulados até 14 de novembro de 2020, foram aleatorizados aproximadamente 44 000 participantes num rácio 1:1 para receber 2 doses da Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. As análises de eficácia incluíram participantes que tinham recebido a segunda dose no prazo de 19 a 42 dias após a primeira administração. A maioria (93,1%) dos indivíduos vacinados receberam a segunda dose 19 a 23 dias após a primeira dose. Está previsto o seguimento dos participantes até 24 meses após a Dose 2, para avaliações de segurança e eficácia contra a COVID-19. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 14 dias antes e depois da administração de uma vacina contra a gripe, para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 60 dias antes ou depois de receberem derivados sanguíneos/plasmáticos ou imunoglobulinas até ao final do estudo para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo.

A população para a análise do parâmetro primário de eficácia incluiu 36 621 participantes com idade igual ou superior a 12 anos (18 242 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 18 379 no grupo de placebo), sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda

dose. Além disso, 134 participantes tinham entre 16 e 17 anos de idade (66 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 68 no grupo de placebo) e 1 616 participantes tinham 75 anos de idade ou mais (804 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 812 no grupo de placebo).

Aquando da análise primária de eficácia, os participantes tinham sido seguidos para COVID-19 sintomática durante um total de 2 214 pessoa-anos no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e durante um total de 2 222 pessoa-anos no grupo de placebo.

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

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

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

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *			
Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 18 198 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)^e
Todos os participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 a 64 anos de idade	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 anos de idade ou mais	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 a 74 anos de idade	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 anos de idade ou mais	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 [*Definição de caso: (pelo menos 1 de) febre, surgimento ou agravamento de tosse, surgimento ou agravamento de falta de ar, arrepios, surgimento ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato, dor de garganta, diarreia ou vômitos.]

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

a. N = Número de participantes no grupo especificado.

b. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.

c. Tempo total de vigilância em 1 000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.

e. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância. IC não ajustado para multiplicidade.

A eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 para a prevenção da primeira ocorrência de COVID-19 a partir do período de 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 94,6% (intervalo de confiança de 95% de 89,6% a 97,6%) em participantes com idade igual ou superior a 16 anos, com ou sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2.

Além disso, análises de subgrupos do parâmetro de eficácia primária mostraram estimativas de pontos de eficácia semelhantes entre sexos, grupos étnicos, e participantes com comorbilidades associadas a um risco elevado de COVID-19 grave.

Foram efetuadas análises da eficácia atualizadas com casos adicionais de COVID-19 confirmados acumulados durante o seguimento controlado com placebo, em ocultação, representando um período de até 6 meses após a Dose 2 na população de eficácia.

A informação atualizada de eficácia da vacina está apresentada na Tabela 3.

Tabela 3: Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2* antes dos 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias) durante o período de seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 20 998 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC^e)
Todos os participantes ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 a 64 anos de idade	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 anos de idade ou mais	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 a 74 anos de idade	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 anos de idade ou mais	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; surgimento ou agravamento de tosse; surgimento ou agravamento de falta de ar; arrebios; surgimento ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

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

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1 000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) de 95%, bilateral, para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- Incluiu casos confirmados em participantes com 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19; 16 no grupo do placebo.

Na análise da eficácia atualizada, a eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da primeira ocorrência de COVID-19, 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 91,1%

(IC 95% de 88,8% a 93,0%) em participantes na população de eficácia avaliável, com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Para além disso, as análises da eficácia atualizadas por subgrupo revelaram estimativas de eficácia pontuais semelhantes entre géneros, grupos étnicos, geografia e participantes com comorbilidades médicas e obesidade associadas a um elevado risco de COVID-19 grave.

Eficácia contra a COVID-19 grave

As análises da eficácia atualizadas referentes aos parâmetros de avaliação secundários de eficácia dão suporte a um benefício da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da COVID-19 grave.

Desde 13 de março de 2021, a eficácia da vacina contra a COVID-19 grave é apresentada apenas para participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 (Tabela 4), uma vez que as contagens de casos de COVID-19 em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foram as mesmas que nos participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2, tanto no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 como no do placebo.

Tabela 4: Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 grave em participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2* com base na *Food and Drug Administration (FDA) após a Dose 1 ou a partir de 7 dias após a Dose 2 no seguimento controlado com placebo**

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 casos n1^a Tempo de vigilância (n2^b)	Placebo casos n1^a Tempo de vigilância (n2^b)	Eficácia da vacina % (95% IC^c)
Após a Dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dias após a Dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; surgimento ou agravamento de tosse; surgimento ou agravamento de falta de ar; arrepios; surgimento ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Doença grave por COVID-19, conforme definição da FDA, é COVID-19 confirmada e presença de pelo menos 1 dos seguintes:

- Sinais clínicos em repouso indicativos de doença sistémica grave (frequência respiratória ≥ 30 ciclos por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 batimentos por minuto, saturação de oxigénio $\leq 93\%$ com ar ambiente e ao nível do mar, ou com uma razão de pressão parcial de oxigénio no sangue arterial para fração inspirada de oxigénio < 300 mmHg);
- Falência respiratória [definida como a necessidade de oxigénio de elevado fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)];
- Evidência de choque (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, pressão arterial diastólica < 60 mmHg ou necessidade de vasopressores);
- Disfunção renal, hepática ou neurológica aguda, significativa;
- Admissão numa unidade de cuidados intensivos;
- Morte.

a. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.

b. n2 = Número de participantes em risco de corresponderem ao parâmetro de avaliação.

c. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

d. Eficácia avaliada com base em toda a população (com intenção de tratar modificada) de eficácia disponível da Dose 1, a qual incluiu todos os participantes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose da intervenção em estudo.

e. Tempo total de vigilância em 1 000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 vai desde a Dose 1 até ao final do período de vigilância.

- f. Eficácia avaliada com base na população de eficácia avaliável (7 Dias), a qual incluiu todos os participantes elegíveis aleatorizados que receberam todas as doses da intervenção em estudo, conforme aleatorizados na janela pré-definida, não apresentam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.
- g. Tempo total de vigilância em 1 000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

Eficácia e imunogenicidade em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise inicial do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (representando uma mediana da duração do seguimento de > 2 meses após a Dose 2) sem evidência de infecção prévia, não houve casos em 1 005 participantes que receberam a vacina e 16 casos em 978 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 75,3; 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 0 casos nos 1 119 participantes que receberam a vacina e 18 casos em 1 110 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 78,1; 100,0).

Foram realizadas análises da eficácia atualizadas com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos sem evidência de infecção prévia, não houve casos em 1 057 participantes que receberam a vacina e 28 casos em 1 030 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 86,8; 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 0 casos nos 1 119 participantes que receberam a vacina e 30 casos em 1 109 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 87,5; 100,0).

No Estudo 2, realizou-se, um mês após a segunda dose, uma análise dos títulos neutralizantes do SARS-CoV-2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes sem evidência serológica ou virológica de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até um mês após a segunda dose, comparando a resposta dos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (n = 190) com a resposta dos participantes com idade entre os 16 e 25 anos (n = 170).

O rácio dos títulos expressos em média geométrica (GMT) entre a faixa etária dos 12 aos 15 anos e a faixa etária dos 16 aos 25 anos foi de 1,76, com um IC bilateral 95% de 1,47 a 2,10. Deste modo, o critério de não inferioridade de 1,5 vezes foi satisfeito, uma vez que o limite inferior do IC bilateral de 95% para o rácio da média geométrica (GMR) foi de > 0,67.

Imunogenicidade em crianças com idade entre 5 e 11 (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após 2 doses

O Estudo 3 é um estudo de Fase 1/2/3, composto por uma porção aberta para identificação da dose da vacina (Fase 1) e uma porção multicêntrica, multinacional, aleatorizada, controlada por placebo salino e com ocultação do observador para determinação da eficácia (Fase 2/3) que inclui participantes com idade entre 5 e 11 anos. A maioria (94,4%) dos indivíduos vacinados aleatorizados recebeu a segunda dose 19 a 23 dias após a dose 1.

Os resultados descritivos da eficácia da vacina em crianças com idade entre 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 são apresentados na Tabela 5. Não foram observados casos de COVID-19, nem no grupo da vacina nem no grupo de placebo, nos participantes com evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Tabela 5: Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2: Sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 – Fase 2/3 – População com eficácia avaliável de crianças com idade entre 5 e 11 anos

Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 em crianças com idade entre 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2*			
	Vacina de mRNA contra a COVID-19 10 µg/dose N^a=1305 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)
Crianças com idade entre 5 e 11 anos	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90.7 (67,7; 98,3)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; surgimento ou agravamento de tosse; surgimento ou agravamento de falta de ar; arrepios; surgimento ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

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

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1 000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.

No Estudo 3, uma avaliação de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra o SARS-CoV-2 um mês após a Dose 2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes demonstrou efetividade através de *immunobridging* das respostas imunitárias comparando crianças com idades entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) na Fase 2/3 do Estudo 3 com os participantes com idade entre 16 e 25 anos na Fase 2/3 do Estudo 2 sem evidência serológica ou virológica de infecção prévia por SARS-CoV-2 até um mês após a Dose 2, cumprindo os critérios de *immunobridging* pré-definidos, tanto para o rácio da média geométrica (GMR) como para a diferença nas taxas de resposta serológica, definindo-se resposta serológica como a obtenção de um aumento, pelo menos, 4 vezes superior nos NT50 contra o SARS-CoV-2 desde o início do estudo (antes da Dose 1).

O GMR dos NT50 contra o SARS-CoV-2 um mês após a Dose 2 em crianças com idade entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) em comparação com a dos jovens adultos com idade entre 16 e 25 anos foi de 1,04 (IC bilateral de 95%: 0,93; 1,18). Entre os participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 até um mês após a Dose 2, 99,2% das crianças com idade entre 5 e 11 anos e 99,2% dos participantes com idade entre 16 e 25 anos apresentavam uma resposta serológica um mês após a Dose 2. A diferença nas proporções de participantes que apresentaram uma resposta serológica entre os 2 grupos etários (crianças - adulto jovem) foi de 0,0% (IC bilateral de 95%: -2,0%; 2,2%). Esta informação é apresentada na Tabela 6.

Tabela 6: Resumo do rácio da média geométrica de 50% dos títulos neutralizantes e diferença em percentagens de participantes com resposta serológica – comparação entre crianças com idade entre 5 e 11 anos (Estudo 3) e participantes com idade entre 16 a 25 anos (Estudo 2) – participantes sem evidência de infeção até 1 mês após a Dose 2 – subconjunto de *immunobridging* – Fase 2/3 – população de imunogenicidade avaliável

		Vacina de mRNA contra a COVID-19		5 a 11 anos/ 16 a 25 anos	
		10 µg/dose 5 a 11 anos N ^a =264	30 µg/dose 16 a 25 anos N ^a =253		
	Ponto temporal ^b	GMT ^c (95% IC)	GMT ^c (95% IC ^c)	GMR ^d (95% IC ^d)	Satisfaz objetivo de <i>immunobridging</i> ^e (S/N)
Média geométrica de 50% dos títulos neutralizante s ^f (GMT ^c)	1 mês após a Dose 2	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	S
	Ponto temporal ^b	n ^g (%) (95% IC ^h)	n ^g (%) (95% IC ^h)	Diferença% ⁱ (95% IC ^j)	Satisfaz objetivo de <i>immunobridging</i> ^k (S/N)
Taxa de resposta serológica (%) para 50% dos títulos neutralizante s ^f	1 mês após a Dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	S

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave -; S/N = sim/não

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (colheita de sangue até 1 mês após a Dose 2) de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 (ou seja, anticorpos com N ligante [soro] negativos na visita da Dose 1 e 1 mês após a Dose 2, vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT [exsudado nasal] nas Visitas da Dose 1 e 2 e com NAAT [exsudado nasal] negativo em qualquer visita não programada no período até 1 mês após a colheita de sangue da Dose 2) e que não tinha história clínica de COVID-19.

Nota: A resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo (antes da Dose 1). Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado $\geq 4 \times$ LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

- N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados antes da vacinação e um mês após a Dose 2. Estes valores são também os denominadores utilizados nos cálculos percentuais das taxas de resposta serológica.
- Calendário especificado no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- GMT e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados do ensaio inferiores ao LLOQ foram definidos para $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando a diferença média dos logaritmos dos títulos (idade entre 5 e 11 anos menos idade entre 16 e 25 anos) e o IC correspondente (com base na distribuição *t* de Student).
- É declarado *immunobridging* baseada no GMT se o limite inferior do IC bilateral de 95% para o GMR for superior a 0,67 e a estimativa de ponto do GMR for $\geq 0,8$.

-
- f. Os NT50 contra o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus repórter fluorescente derivado da estirpe USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra de NT50 é definida como a diluição recíproca do soro em que 50% do vírus é neutralizado.
- g. n = Número de participantes com resposta serológica baseada nos NT50 um mês após a Dose 2.
- h. IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.
- i. Diferença nas proporções, expressa em percentagem (idade entre 5 e 11 anos menos idade entre 16 e 25 anos).
- j. IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen para a diferença de proporções, expressa em percentagem.
- k. É declarado *immunobridging* baseada na taxa de resposta serológica se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença de resposta serológica for superior a -10,0%.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Comirnaty em todos os subgrupos da população pediátrica para a prevenção da COVID-19 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Toxicidade geral

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

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

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

Toxicidade reprodutiva

A toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento foram investigadas em ratos num estudo combinado de fertilidade e de toxicidade para o desenvolvimento em que os ratos-fêmea receberam Comirnaty por via intramuscular antes do acasalamento e durante a gestação (tendo recebido 4 doses humanas completas, que geram níveis relativamente superiores nos ratos devido a diferenças de peso corporal, entre o dia 21 antes do acasalamento e o dia 20 de gestação). As respostas de anticorpos neutralizantes do vírus SARS-CoV-2 estiveram presentes em fêmeas desde antes do acasalamento até ao final do estudo, no dia 21 pós-natal, bem como nos fetos e na ninhada. Não houve efeitos relacionados com a vacinação na fertilidade feminina, na gravidez, ou no desenvolvimento

embrionário-fetal ou no desenvolvimento da ninhada. Não existem dados sobre Comirnaty relativamente à transferência transplacentária da vacina ou excreção no leite.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)

1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)

Colesterol

Sacarose

Trometamol

Cloridrato de trometamol

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto aqueles indicados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

Frasco para injetáveis congelado

9 meses se conservado a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após a receção

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 4 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frasco para injetáveis descongelado

10 semanas de conservação e transporte a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 9 meses.

- Ao mover o medicamento para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, o prazo de validade atualizado tem de ser escrito na embalagem exterior e a vacina deve ser utilizada ou eliminada até ao prazo de validade atualizado. O prazo de validade original deve ser riscado.
- Se a vacina for recebida a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, deve ser conservada a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Verifique se o prazo de validade na embalagem exterior foi atualizado para refletir o prazo de validade em refrigeração e se o prazo de validade original foi riscado.

Antes da utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados por um período de até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C.

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

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

Gestão dos desvios de temperatura durante a conservação em refrigeração

Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis por abrir permanece estável durante um período máximo de:

- 10 semanas quando conservado a temperaturas entre -2 °C e 2 °C e durante o período de conservação de 10 semanas a temperaturas entre 2 °C e 8 °C.
- Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis pode ser conservado durante um total de 24 horas a temperaturas entre 8 °C e 30 °C, incluindo as primeiras 12 horas após a primeira punção

Esta informação destina-se a orientar os profissionais de saúde apenas em caso de desvios temporários de temperatura.

Medicamento diluído

A estabilidade química e física foi demonstrada durante 12 horas a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C após diluição com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar num congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

Condições de conservação do medicamento após descongelamento e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1,3 ml de concentrado para dispersão num frasco para injetáveis multidose transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha (borracha de bromobutilo sintética) e tampa laranja de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio. Cada frasco para injetáveis contém 10 doses, ver secção 6.6.

Embalagens: 10 frascos para injetáveis ou 195 frascos para injetáveis.

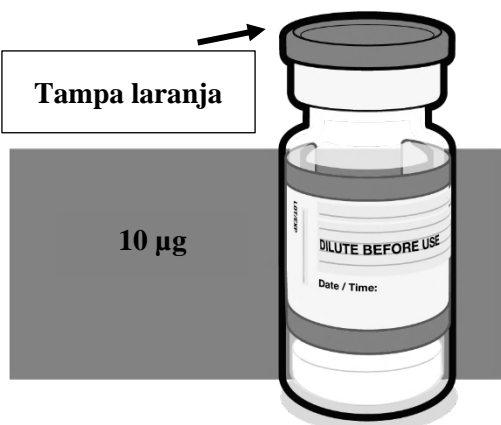
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento

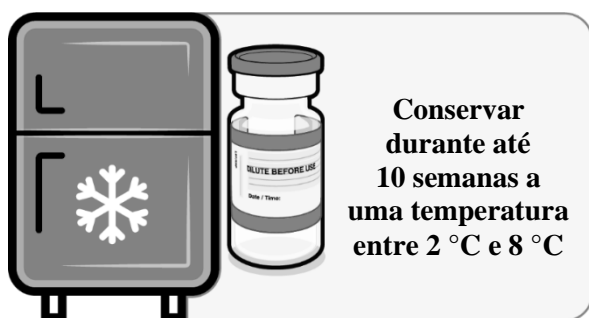
Comirnaty 10 microgramas/dose deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

VERIFICAÇÃO DA DOSE DE COMIRNATY 10 MICROGRAMAS/DOSE DE CONCENTRADO PARA DISPERSÃO INJETÁVEL (CRIANÇAS COM IDADE ENTRE 5 E 11 ANOS)



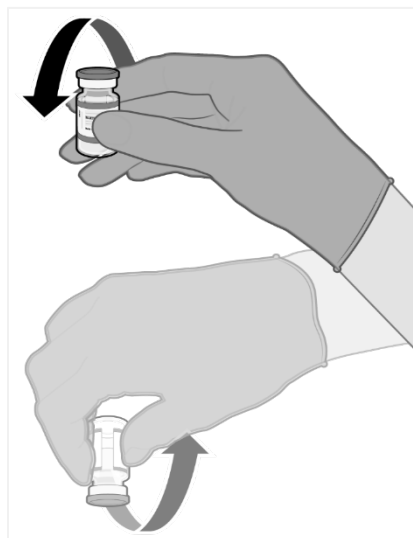
- Verifique se o frasco para injetáveis tem uma tampa de plástico laranja.
- Se o frasco para injetáveis tiver uma tampa de plástico roxa, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Comirnaty 30 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável.
- Se o frasco para injetáveis tiver uma tampa de plástico cinzenta, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Comirnaty 30 microgramas/dose de dispersão injetável.

MANUSEAMENTO ANTES DA UTILIZAÇÃO DE COMIRNATY 10 MICROGRAMAS/DOSE DE CONCENTRADO PARA DISPERSÃO INJETÁVEL (CRIANÇAS COM IDADE ENTRE 5 E 11 ANOS)



- Se o frasco para injetáveis multidose for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar; uma embalagem de 10 frascos para injetáveis pode demorar 4 horas a descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes da utilização.
- Ao mover o medicamento para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados durante um total de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 9 meses.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

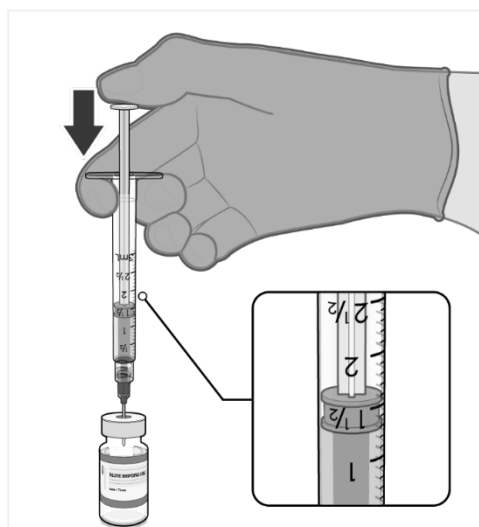
MISTURA ANTES DA DILUIÇÃO DE COMIRNATY 10 MICROGRAMAS/DOSE DE CONCENTRADO PARA DISPERSÃO INJETÁVEL (CRIANÇAS COM IDADE ENTRE 5 E 11 ANOS)



Suavemente × 10

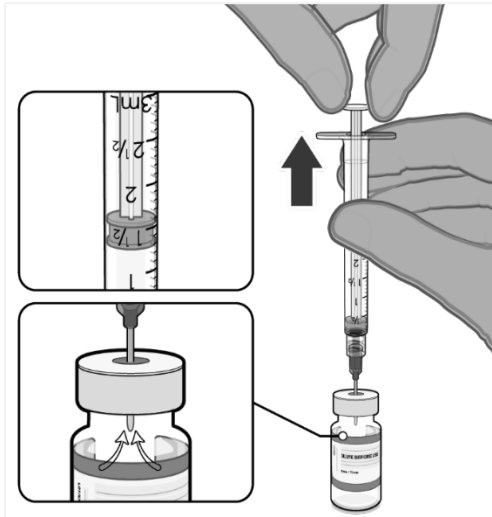
- Aguarde que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente e inverta suavemente o frasco para injetáveis 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas e opacas de cor branca a esbranquiçada.

DILUIÇÃO DE COMIRNATY 10 MICROGRAMAS/DOSE DE CONCENTRADO PARA DISPERSÃO INJETÁVEL (CRIANÇAS COM IDADE ENTRE 5 E 11 ANOS)



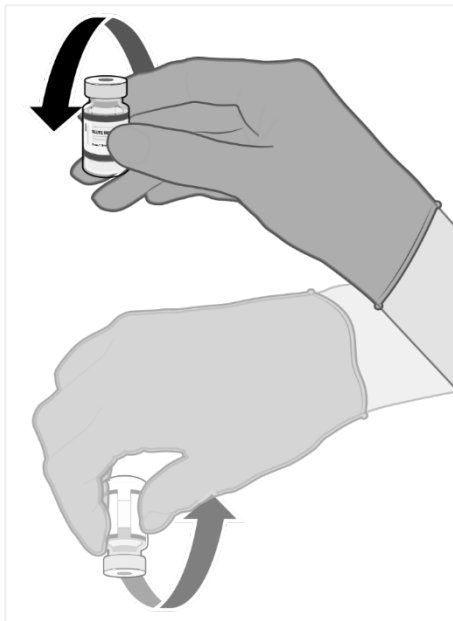
1,3 ml de solução injetável de cloreto de sódio 0,9%

- A vacina descongelada tem de ser diluída no frasco para injetáveis de origem com 1,3 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 e técnica asséptica.



Puxar o êmbolo até 1,3 ml para retirar o ar do frasco para injetáveis

- Iguale a pressão do frasco para injetáveis antes de retirar a agulha da rolha de borracha do frasco para injetáveis, retirando 1,3 ml de ar para dentro da seringa de diluição vazia.



Suavemente x 10

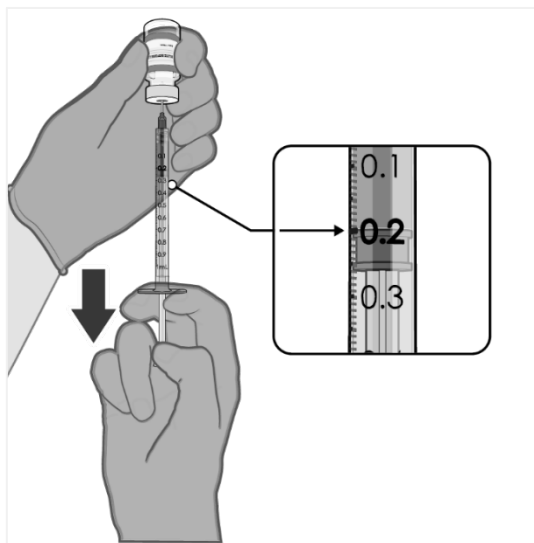
- Inverta suavemente 10 vezes a dispersão diluída. Não agite.
- A vacina diluída tem de apresentar-se como uma dispersão de cor branca a esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.



**Registrar a data e hora apropriada.
Utilizar no prazo de 12 horas após a
diluição.**

- Os frascos para injetáveis diluídos devem ser marcados com a data e hora apropriada.
- Após a diluição, conservar entre 2 °C a 30 °C e utilizar num período de 12 horas.
- Não congelar nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

**PREPARAÇÃO DE DOSES INDIVIDUAIS DE 0,2 ML DE COMIRNATY
10 MICROGRAMAS/DOSE DE CONCENTRADO PARA DISPERSÃO INJETÁVEL
(CRIANÇAS COM IDADE ENTRE 5 E 11 ANOS)**



0,2 ml de vacina diluída

- Após a diluição, o frasco para injetáveis contém 2,6 ml, a partir dos quais é possível extrair 10 doses de 0,2 ml.
- Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
- Retire 0,2 ml de Comirnaty para crianças com idade entre 5 e 11 anos.

Devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros.

Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair dez doses de um único frasco para injetáveis.

- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a diluição.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

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

EU/1/20/1528/004

EU/1/20/1528/005

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

Data da primeira autorização: 21 de dezembro de 2020

Data da última renovação: 3 de novembro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTES DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS 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**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTES DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes das substâncias ativas de origem biológica

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35401 Marburg
Alemanha

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
88471 Laupheim
Alemanha

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burtt Road
Andover, MA 01810
EUA

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Alemanha

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

Tendo em conta a declarada Situação de Emergência de Saúde Pública de âmbito internacional e a fim de assegurar o fornecimento antecipado, este medicamento está sujeito a uma isenção limitada no tempo, que permite confiar nos testes de controlo de lotes realizados no(s) local(is) de fabrico registado(s) em países terceiros. Esta isenção deixa de ser válida a 31 de agosto de 2021. A implementação de disposições de controlo de lotes baseadas na UE, incluindo as alterações necessárias aos termos da autorização de introdução no mercado, tem de estar concluída, no máximo, até 31 de agosto de 2021, em conformidade com o plano acordado para esta transferência de testes. Têm de ser apresentados relatórios de progresso a 31 de março de 2021 e incluídos no pedido de renovação anual.

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.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

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).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o n.º 4 do artigo 14º-A do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
A fim de confirmar a eficácia e a segurança de Comirnaty, o Titular da AIM deve apresentar o Relatório Final do Estudo Clínico C4591001 aleatorizado, com ocultação do observador, controlado por placebo.	Dezembro de 2023
A fim de confirmar a eficácia e a segurança de Comirnaty, o Titular da AIM deve apresentar o Relatório Final do Estudo Clínico C4591007 aleatorizado, com ocultação do observador, controlado por placebo.	Julho de 2024

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO EMBALAGEM EXTERIOR

RÓTULO DA EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMIRNATY 30 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável
Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos
Vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado)
tozinameran

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

Após a diluição, cada frasco para injetáveis contém 6 doses de 0,3 ml.

3 LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, cloreto de potássio, fosfato monopotássico, cloreto de sódio, fosfato dissódico di-hidratado, sacarose, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio, ácido clorídrico

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para dispersão injetável
195 frascos para injetáveis multidose

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular após diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Digitalizar o código QR para mais informação.

Diluir antes de utilizar: diluir cada frasco para injetáveis com 1,8 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

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

VAL (entre -90 °C e -60 °C)
Prazo de validade a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C:

(1 mês, no máximo; riscar o prazo de validade anterior.)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservação:

Antes da diluição, conservar a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a diluição, conservar a vacina a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 6 horas.

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemanha

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

EU/1/20/1528/001

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

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

COMIRNATY 30 µg concentrado estéril
Vacina de mRNA contra a COVID-19
tozinameran
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6 doses de 30 µg após diluição.

6. OUTROS

Hora de eliminação:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO EMBALAGEM EXTERIOR

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMIRNATY 30 microgramas/dose para dispersão injetável
Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos
Vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado)
tozinameran

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

Cada frasco para injetáveis contém 6 doses de 0,3 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, cloridrato de trometamol, sacarose, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão injetável
195 frascos para injetáveis multidose
10 frascos para injetáveis multidose

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular.
Não diluir antes de utilizar

Digitalizar o código QR para mais informação.

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

VAL (entre -90 °C e -60 °C)
Prazo de validade a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C:
(10 semanas, no máximo; riscar o prazo de validade anterior.)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservação:

Conservar a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C após a receção. Não voltar a congelar depois de descongelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar e para informações de conservação adicionais.

Após a primeira perfuração, conservar a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas.

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**

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Alemanha

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

EU/1/20/1528/003 195 frascos para injetáveis multidose

EU/1/20/1528/002 10 frascos para injetáveis multidose

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

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

COMIRNATY 30 µg injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19
tozinameran
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Não diluir

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6 doses de 30 µg

6. OUTROS

Hora de eliminação:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO EMBALAGEM EXTERIOR

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

COMIRNATY 10 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável
Crianças com idade entre 5 e 11 anos
Vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado)
tozinameran

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

Após a diluição, cada frasco para injetáveis contém 10 doses de 0,2 ml.

3 LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, cloridrato de trometamol, sacarose, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para dispersão injetável
10 frascos para injetáveis multidose
195 frascos para injetáveis multidose

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular após diluição.
Consultar o folheto informativo e informações de conservação adicionais antes de utilizar.

Digitalizar o código QR para mais informação.

Diluir antes de utilizar: diluir cada frasco para injetáveis com 1,3 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

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

VAL (entre -90 °C e -60 °C)
Prazo de validade a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C:

(10 semanas, no máximo; riscar o prazo de validade anterior.)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservação:

Conservar a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C após a receção. Não congelar novamente depois de descongelar.

Manter na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a diluição, conservar a vacina a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas.

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemanha

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

EU/1/20/1528/004 10 frascos para injetáveis multidosemultidose
EU/1/20/1528/005 195 frascos para injetáveis multidosemultidose

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

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

COMIRNATY 10 µg concentrado estéril
Vacina de mRNA contra a COVID-19
tozinameran
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 doses de 10 µg após diluição.

6. OUTROS

Data/hora de eliminação:

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Comirnaty 30 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos Vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) tozinameran

▼ 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 Comirnaty e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Comirnaty
3. Como Comirnaty é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Comirnaty
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Comirnaty e para que é utilizado

Comirnaty 30 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável é uma vacina utilizada para a prevenção da COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2.

Comirnaty é administrado a adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade.

A vacina faz com que o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) produza anticorpos e células sanguíneas que atuam contra o vírus, dando proteção contra a COVID-19.

Dado que Comirnaty não contém o vírus para induzir a imunidade, não pode provocar COVID-19.

2. O que precisa de saber antes de receber Comirnaty

Comirnaty não deve ser administrado

- se tiver 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 a vacina se:

- alguma vez teve uma reação alérgica grave ou problemas respiratórios depois de qualquer vacina injetável ou depois de lhe ter sido administrado Comirnaty no passado.
- sentir-se nervoso em relação ao processo de vacinação ou alguma vez desmaiou depois de uma injeção.
- tem uma doença grave ou infeção com febre alta. No entanto, pode levar a vacina se tiver uma febre ligeira ou uma infeção das vias respiratórias superiores, como uma constipação.
- tem um problema hemorrágico, faz nódoas negras facilmente ou toma um medicamento para prevenir coágulos no sangue.

- tem um sistema imunitário enfraquecido, devido a uma doença como a infeção pelo VIH ou está a tomar medicamentos, tais como corticosteroides, que afetam o seu sistema imunitário.

Existe um risco acrescido de miocardite (inflamação do músculo cardíaco) e de pericardite (inflamação da membrana que envolve o coração) após a vacinação com Comirnaty (ver secção 4). Estas doenças podem desenvolver-se apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino. Após a vacinação, deve estar alerta para sinais de miocardite e pericardite, tais como falta de ar, palpitações e dor no peito, e procurar assistência médica imediata se desenvolver estes sintomas.

Tal como qualquer vacina, Comirnaty pode não proteger todas as pessoas que recebem a vacina e não se sabe quanto tempo dura a proteção.

Poderá receber uma terceira dose de Comirnaty. A eficácia de Comirnaty, mesmo após uma terceira dose, poderá ser inferior em pessoas imunocomprometidas. Nestes casos, deverá continuar a manter precauções físicas para ajudar a prevenir a COVID-19. Para além disso, os seus contactos mais próximos deverão ser vacinados, conforme apropriado. Converse com o seu médico sobre as recomendações individuais apropriadas.

Crianças

Não se recomenda a utilização de Comirnaty em crianças com menos de 12 anos de idade.

Outros medicamentos e Comirnaty

Informe o médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se tiver recebido recentemente outra vacina.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou se pensa estar grávida, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de receber esta vacina.

Comirnaty pode ser utilizado durante a gravidez. Uma grande quantidade de informações provenientes de mulheres grávidas vacinadas com Comirnaty durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou efeitos negativos na gravidez ou no recém-nascido. Embora as informações sobre a gravidez ou o recém-nascido após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam limitadas, não se observou qualquer alteração no risco de aborto.

Comirnaty pode ser administrado durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis) podem afetar temporariamente a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Aguarde até que estes efeitos desapareçam antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Comirnaty contém potássio e sódio

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

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

3. Como Comirnaty é administrado

Comirnaty é administrado após diluição como uma injeção de 0,3 ml num músculo da parte superior do seu braço.

Irá receber 2 injeções.

Recomenda-se que receba a segunda dose da mesma vacina 3 semanas após a primeira dose para completar o esquema de vacinação.

Poderá ser administrada uma dose de reforço (terceira dose) de Comirnaty, pelo menos, 6 meses após a segunda dose, em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos.

Se for imunocomprometido, poderá receber uma terceira dose de Comirnaty, pelo menos, 28 dias após a segunda dose.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Comirnaty, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todas as vacinas, Comirnaty pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- local da injeção: dor, inchaço
- cansaço
- dor de cabeça
- dor muscular
- arrepios
- dor nas articulações
- diarreia
- febre

Alguns destes efeitos indesejáveis foram ligeiramente mais frequentes em adolescentes com 12 a 15 anos de idade do que nos adultos.

Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- vermelhidão no local de injeção
- náuseas
- vômitos

Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- gânglios linfáticos aumentados (observado com maior frequência após a dose de reforço)
- mal-estar geral
- dor no braço
- insónia
- comichão no local de injeção
- reações alérgicas como erupção na pele ou comichão
- sensação de cansaço ou falta de energia/sono
- diminuição do apetite
- transpiração excessiva
- suores noturnos

Efeitos indesejáveis raros: podem afetar até 1 em 1 000 pessoas

- face temporariamente descaída num dos lados
- reações alérgicas como urticária ou inchaço da face

Efeitos secundários muito raros: podem afetar 1 em cada 10 000 pessoas

- inflamação do músculo cardíaco (miocardite) ou inflamação da membrana que envolve o

coração (pericardite) que pode resultar em falta de ar, palpitações ou dor no peito

Efeitos indesejáveis desconhecidos (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

- reação alérgica grave
- inchaço extenso do membro vacinado
- inchaço do rosto (pode ocorrer inchaço do rosto em doentes submetidos a preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis)
- uma reação cutânea que provoca manchas ou pápulas vermelhas com aparência de alvo ou “olho de boi” com um centro vermelho escuro rodeado de anéis de cor vermelha mais clara (eritema multiforme)
- sensação invulgar na pele, como formigueiro ou uma sensação de rastejamento (parestesia)
- diminuição da sensação ou sensibilidade, especialmente na pele (hipostesia)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e incluir o número de lote, se disponível. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Comirnaty

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

A informação que se segue sobre conservação, prazo de validade, utilização e manuseamento destina-se aos profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. Dentro do prazo de validade de 9 meses, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados e transportados a uma temperatura entre -25 °C e -15 °C durante um período único até 2 semanas e podem ser colocados novamente a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 195 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 3 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Transferência de frascos para injetáveis congelados a temperaturas ultrabaixas (< -60 °C)

- Os tabuleiros de frascos para injetáveis com tampa fechada contendo 195 frascos para injetáveis que sejam retirados do armazenamento de congelação a temperaturas ultrabaixas (< -60 °C) podem permanecer a uma temperatura até 25 °C por um período até 5 minutos.
- Os tabuleiros de frascos para injetáveis com tampa aberta, ou os tabuleiros de frascos para injetáveis contendo menos de 195 frascos para injetáveis, que sejam retirados do armazenamento de congelação a temperaturas ultrabaixas (< -60 °C) podem permanecer a uma temperatura até 25 °C por um período até 3 minutos.
- Depois de os tabuleiros de frascos para injetáveis voltarem a ser colocados no armazenamento de congelação após exposição a uma temperatura até 25 °C, estes têm de permanecer no armazenamento de congelação durante pelo menos 2 horas antes de poderem ser novamente removidos.

Transferência de frascos para injetáveis congelados a uma temperatura entre -25 °C e -15 °C

- Os tabuleiros de frascos para injetáveis com tampa fechada contendo 195 frascos para injetáveis que sejam retirados do armazenamento de congelamento (-25 °C a -15 °C) podem permanecer a uma temperatura até 25 °C por um período até 3 minutos.
- Os tabuleiros de frascos para injetáveis com tampa aberta, ou os tabuleiros de frascos para injetáveis contendo menos de 195 frascos para injetáveis, que sejam retirados do armazenamento de congelamento (-25 °C a -15 °C) podem permanecer a uma temperatura até 25 °C por um período até 1 minuto.

Depois de retirado do tabuleiro de frascos para injetáveis, o frasco para injetáveis deve ser descongelado para utilização.

Após estar descongelada, a vacina deve ser diluída e utilizada imediatamente. Contudo, os dados de estabilidade demonstraram que, uma vez retirada do congelador, a vacina não diluída pode ser conservada por um período até 1 mês a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Durante este prazo de validade de 1 mês a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 9 meses, pode ser utilizado um período de até 12 horas para o transporte. Antes da utilização, a vacina por abrir pode ser conservada por um período até 2 horas a uma temperatura até 30 °C.

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

Após a diluição, conservar e transportar a vacina a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 6 horas. Eliminar qualquer vacina não usada.

Uma vez retirados do congelador e diluídos, os frascos para injetáveis devem ser marcados com a nova data e hora de eliminação. Uma vez descongelada, a vacina não pode ser novamente congelada.

Não usar esta vacina se observar a presença de partículas ou descoloração na diluição.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Comirnaty

- A substância ativa é vacina de mRNA contra a COVID-19 chamada tozinameran. Após a diluição, cada frasco para injetáveis contém 6 doses de 0,3 ml com 30 microgramas de tozinameran.
- Os outros componentes são:
 - ((4-hidroxibutil)azanodiol)bis(hexano-6,1-diol)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)
 - colesterol
 - cloreto de potássio
 - fosfato monopotássico
 - cloreto de sódio
 - fosfato dissódico di-hidratado
 - sacarose
 - água para preparações injetáveis
 - hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
 - ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Qual o aspeto de Comirnaty e conteúdo da embalagem

A vacina é uma dispersão de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9) fornecida num frasco para injetáveis multidose de 6 doses transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha de borracha e tampa roxa de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio.

Embalagens de 195 frascos para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabricantes

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Alemanha

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Česká republika
Pfizer, spol. S r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Deutschland
BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel:+34914909900

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Polska

Pfizer Polska Sp. Z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Digitalizar o código com um dispositivo móvel para obter o folheto informativo em diferentes idiomas.



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

Este folheto está disponível em todas as línguas da EU/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Administre Comirnaty por via intramuscular após a diluição num esquema de vacinação primário de 2 doses (0,3 ml cada) com um intervalo de 3 semanas entre cada dose.

Poderá ser administrada uma dose de reforço (terceira dose) de Comirnaty, pelo menos, 6 meses após a segunda dose, em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos.

Poderá ser administrada uma terceira dose, pelo menos, 28 dias após a segunda dose, a indivíduos gravemente imunocomprometidos.

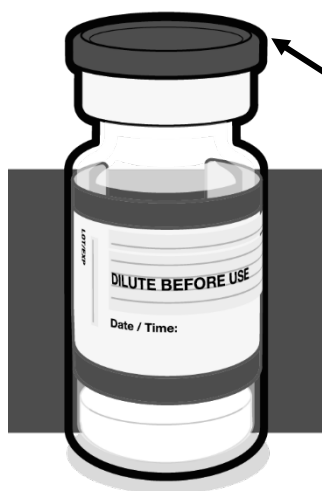
Rastreabilidade

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

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

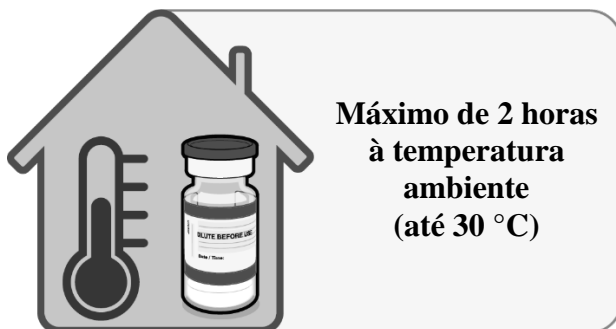
VERIFICAÇÃO DA DOSE DE COMIRNATY 30 MICROGRAMAS/DOSE DE CONCENTRADO PARA DISPERSÃO INJETÁVEL (IDADE IGUAL OU SUPERIOR A 12 ANOS)	
---	--



Tampa roxa

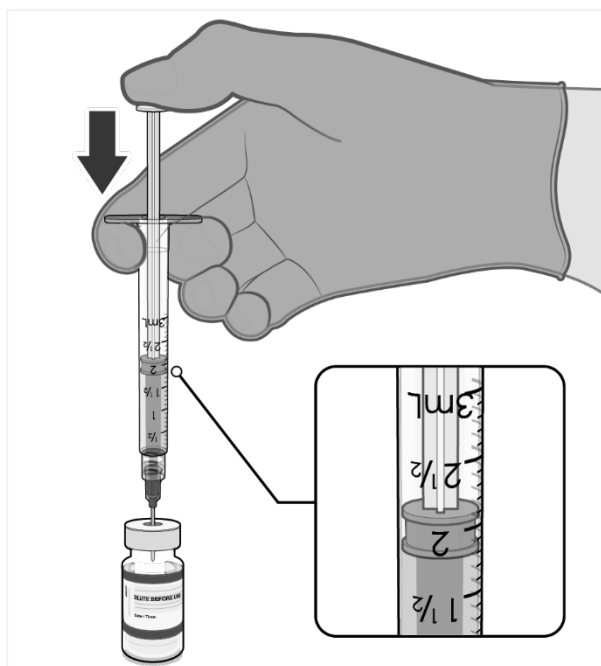
- Verifique se o frasco para injetáveis tem uma tampa de plástico roxa.
- Se o frasco para injetáveis tiver uma tampa de plástico cinzenta, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Comirnaty 30 microgramas/dose de dispersão injetável.
- Se o frasco para injetáveis tiver uma tampa de plástico laranja, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Comirnaty 10 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável.

**DESCONGELAMENTO ANTES DA DILUIÇÃO DE COMIRNATY
30 MICROGRAMAS/DOSE DE CONCENTRADO PARA DISPERSÃO INJETÁVEL
(IDADE IGUAL OU SUPERIOR A 12 ANOS)**



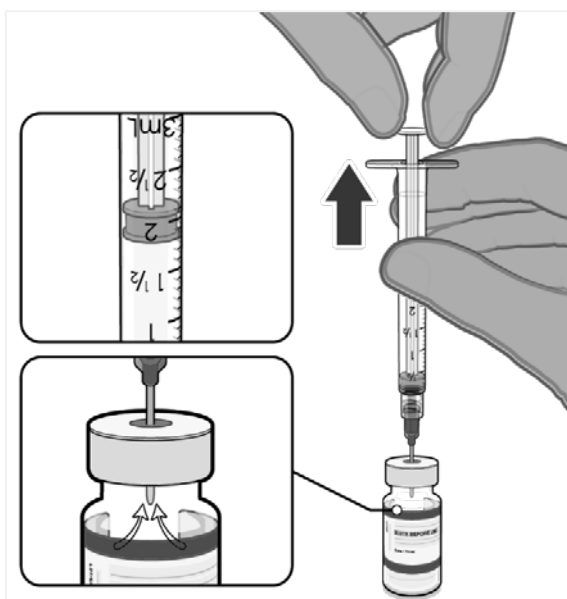
- O frasco para injetáveis multidose é conservado congelado e tem de ser descongelado antes da diluição. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar; uma embalagem de 195 frascos para injetáveis pode demorar 3 horas a descongelar. Em alternativa, os frascos para injetáveis congelados também podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C para uso imediato.
- O frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período até 1 mês a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 9 meses. Durante este prazo de validade de 1 mês a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, pode ser utilizado um período de até 12 horas para o transporte.
- Deixe o frasco para injetáveis descongelado atingir a temperatura ambiente. Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 2 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.
- Inverta suavemente o frasco para injetáveis 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas e opacas de cor branca a esbranquiçada.

DILUIÇÃO DE COMIRNATY 30 MICROGRAMAS/DOSE DE CONCENTRADO PARA DISPERSÃO INJETÁVEL (IDADE IGUAL OU SUPERIOR A 12 ANOS)



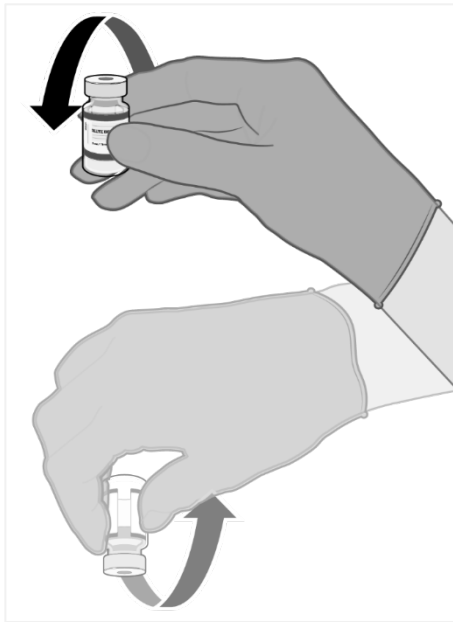
1,8 ml de solução injetável de cloreto de sódio 0,9%

- A vacina descongelada tem de ser diluída no frasco para injetáveis de origem com 1,8 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 e técnica asséptica.



Puxar o êmbolo até 1,8 ml para retirar o ar do frasco para injetáveis.

- Iguale a pressão do frasco para injetáveis antes de retirar a agulha da rolha de borracha do frasco para injetáveis, retirando 1,8 ml de ar para dentro da seringa de diluição vazia.



Inverter suavemente x 10

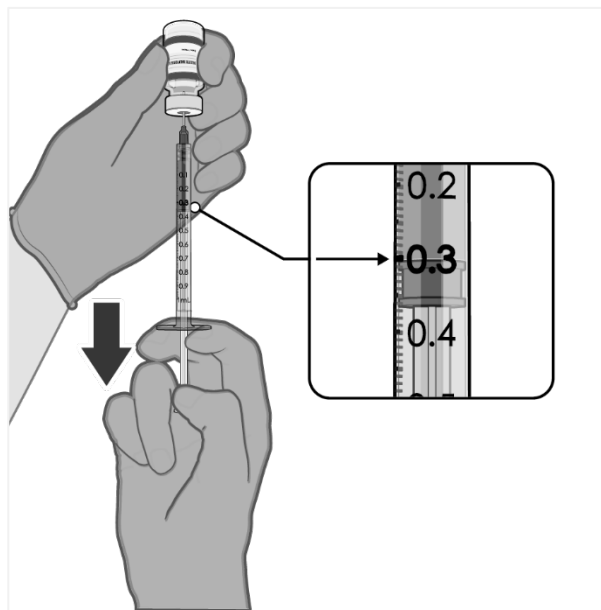
- Inverta suavemente 10 vezes a dispersão diluída. Não agite.
- A vacina diluída tem de apresentar-se como uma dispersão esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.



**Registrar a data e hora apropriada.
Utilizar no prazo de 6 horas após
a diluição.**

- Os frascos para injetáveis diluídos devem ser marcados com a data e hora apropriada.
- Após a diluição, conservar entre 2 °C a 30 °C e utilizar num período de 6 horas, incluindo qualquer tempo de transporte.
- Não congelar nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

**PREPARAÇÃO DE DOSES INDIVIDUAIS DE 0,3 ML DE COMIRNATY
30 MICROGRAMAS/DOSE DE CONCENTRADO PARA DISPERSÃO INJETÁVEL
(IDADE IGUAL OU SUPERIOR A 12 ANOS)**



0,3 ml de vacina diluída

- Após a diluição, o frasco para injetáveis contém 2,25 ml, a partir dos quais é possível extrair 6 doses de 0,3 ml.
- Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
- Retire 0,3 ml de Comirnaty.

Devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros.

Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 6 horas após a diluição.

Eliminação

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Comirnaty 30 microgramas/dose de dispersão injetável Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos Vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) tozinameran

▼ 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 Comirnaty e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Comirnaty
3. Como Comirnaty é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Comirnaty
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Comirnaty e para que é utilizado

Comirnaty 30 microgramas/dose de dispersão injetável é uma vacina utilizada para a prevenção da COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2.

Comirnaty é administrado a adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade.

A vacina faz com que o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) produza anticorpos e células sanguíneas que atuam contra o vírus, dando proteção contra a COVID-19.

Dado que Comirnaty não contém o vírus para induzir a imunidade, não pode provocar COVID-19.

2. O que precisa de saber antes de receber Comirnaty

Comirnaty não deve ser administrado

- se tiver 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 a vacina se:

- alguma vez teve uma reação alérgica grave ou problemas respiratórios depois de qualquer vacina injetável ou depois de lhe ter sido administrado Comirnaty no passado.
- sentir-se nervoso em relação ao processo de vacinação ou alguma vez desmaiou depois de uma injeção.
- tem uma doença grave ou infeção com febre alta. No entanto, pode levar a vacina se tiver uma febre ligeira ou uma infeção das vias respiratórias superiores, como uma constipação.
- tem um problema hemorrágico, faz nódoas negras facilmente ou toma um medicamento para prevenir coágulos no sangue.

- tem um sistema imunitário enfraquecido, devido a uma doença como a infeção pelo VIH ou está a tomar medicamentos, tais como corticosteroides, que afetam o seu sistema imunitário.

Existe um risco acrescido de miocardite (inflamação do músculo cardíaco) e de pericardite (inflamação da membrana que envolve o coração) após a vacinação com Comirnaty (ver secção 4). Estas doenças podem desenvolver-se apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino. Após a vacinação, deve estar alerta para sinais de miocardite e pericardite, tais como falta de ar, palpitações e dor no peito, e procurar assistência médica imediata se desenvolver estes sintomas.

Tal como qualquer vacina, Comirnaty pode não proteger todas as pessoas que recebem a vacina e não se sabe quanto tempo dura a proteção.

Poderá receber uma terceira dose de Comirnaty. A eficácia de Comirnaty, mesmo após uma terceira dose, poderá ser inferior em pessoas imunocomprometidas. Nestes casos, deverá continuar a manter precauções físicas para ajudar a prevenir a COVID-19. Para além disso, os seus contactos mais próximos deverão ser vacinados, conforme apropriado. Converse com o seu médico sobre as recomendações individuais apropriadas.

Crianças

Não se recomenda a utilização de Comirnaty em crianças com menos de 12 anos de idade.

Outros medicamentos e Comirnaty

Informe o médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se tiver recebido recentemente outra vacina.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou se pensa estar grávida, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de receber esta vacina.

Comirnaty pode ser utilizado durante a gravidez. Uma grande quantidade de informações provenientes de mulheres grávidas vacinadas com Comirnaty durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou efeitos negativos na gravidez ou no recém-nascido. Embora as informações sobre a gravidez ou o recém-nascido após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam limitadas, não se observou qualquer alteração no risco de aborto.

Comirnaty pode ser administrado durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis) podem afetar temporariamente a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Aguarde até que estes efeitos desapareçam antes de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como Comirnaty é administrado

Comirnaty é administrado como uma injeção de 0,3 ml num músculo da parte superior do seu braço.

Irá receber 2 injeções.

Recomenda-se que receba a segunda dose da mesma vacina 3 semanas após a primeira dose para completar o esquema de vacinação.

Poderá ser administrada uma dose de reforço (terceira dose) de Comirnaty, pelo menos, 6 meses após a segunda dose, em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos.

Se for imunocomprometido, poderá receber uma terceira dose de Comirnaty, pelo menos, 28 dias após a segunda dose.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Comirnaty, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todas as vacinas, Comirnaty pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- local da injeção: dor, inchaço
- cansaço
- dor de cabeça
- dor muscular
- arrepios
- dor nas articulações
- diarreia
- febre

Alguns destes efeitos indesejáveis foram ligeiramente mais frequentes em adolescentes com 12 a 15 anos de idade do que nos adultos.

Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- vermelhidão no local de injeção
- náuseas
- vômitos

Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- gânglios linfáticos aumentados (observado com maior frequência após a dose de reforço)
- mal-estar geral
- dor no braço
- insónia
- comichão no local de injeção
- reações alérgicas como erupção na pele ou comichão
- sensação de cansaço ou falta de energia/sono
- diminuição do apetite
- transpiração excessiva
- suores noturnos

Efeitos indesejáveis raros: podem afetar até 1 em 1 000 pessoas

- face temporariamente descaída num dos lados
- reações alérgicas como urticária ou inchaço da face

Efeitos secundários muito raros: podem afetar 1 em cada 10 000 pessoas

- inflamação do músculo cardíaco (miocardite) ou inflamação da membrana que envolve o coração (pericardite) que pode resultar em falta de ar, palpitações ou dor no peito

Efeitos indesejáveis desconhecidos (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

- reação alérgica grave
- inchaço extenso do membro vacinado
- inchaço do rosto (pode ocorrer inchaço do rosto em doentes submetidos a preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis)

- uma reação cutânea que provoca manchas ou pápulas vermelhas com aparência de alvo ou “olho de boi” com um centro vermelho escuro rodeado de anéis de cor vermelha mais clara (eritema multiforme)
- sensação invulgar na pele, como formigueiro ou uma sensação de rastejamento (parestesia)
- diminuição da sensação ou sensibilidade, especialmente na pele (hipostesia)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e incluir o número de lote, se disponível. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Comirnaty

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

A informação que se segue sobre conservação, prazo de validade, utilização e manuseamento destina-se aos profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C durante 9 meses.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após a receção.

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 6 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Uma vez retirado do congelador, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado refrigerado a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante um único período máximo de 10 semanas dentro do prazo de validade de 9 meses. A embalagem exterior deve ser marcada com a nova data de eliminação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Uma vez descongelada, a vacina não pode ser novamente congelada.

Antes sua utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados durante até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C.

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

Após a primeira perfuração, conservar e transportar a vacina a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas. Eliminar qualquer vacina não usada.

Não usar esta vacina se observar a presença de partículas ou descoloração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Comirnaty

- A substância ativa é vacina de mRNA contra a COVID-19 chamada tozinameran. Cada frasco para injetáveis contém 6 doses de 0,3 ml com 30 microgramas de tozinameran.
- Os outros componentes são:
 - ((4-hidroxibutil)azanodiiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
 - colesterol
 - trometamol
 - cloridrato de trometamol
 - sacarose
 - água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Comirnaty e conteúdo da embalagem

A vacina é uma dispersão de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9) fornecida num frasco para injetáveis multidose de 6 doses transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha de borracha e tampa cinzenta de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio.

Embalagens de 195 frascos para injetáveis ou 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabricantes

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Alemanha

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer, spol. S r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel:+34914909900

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Magyarország

Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. Z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Digitalizar o código com um dispositivo móvel para obter o folheto informativo em diferentes idiomas.



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

Este folheto está disponível em todas as línguas da EU/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Administre Comirnaty por via intramuscular num esquema de vacinação primário de 2 doses (0,3 ml cada) com um intervalo de 3 semanas entre cada dose.

Poderá ser administrada uma dose de reforço (terceira dose) de Comirnaty, pelo menos, 6 meses após a segunda dose, em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos.

Poderá ser administrada uma terceira dose, pelo menos, 28 dias após a segunda dose, a indivíduos gravemente imunocomprometidos.

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

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

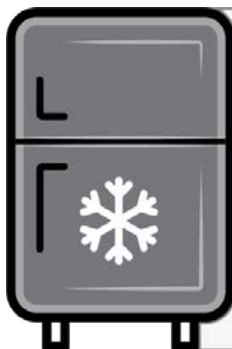
VERIFICAÇÃO DA DOSE DE COMIRNATY 30 MICROGRAMAS/DOSE PARA DISPERSÃO INJETÁVEL (IDADE IGUAL OU SUPERIOR A 12 ANOS)



Tampa cinzenta

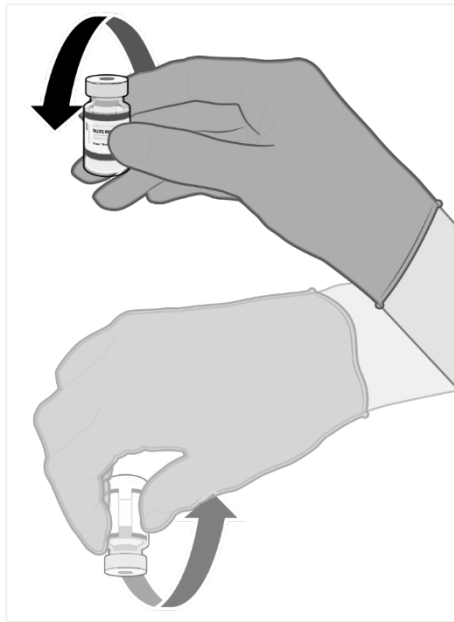
- Verifique se o frasco para injetáveis tem uma tampa de plástico cinzenta.
- Se o frasco tiver uma tampa de plástico roxa, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Comirnaty 30 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável.
- Se o frasco para injetáveis tiver uma tampa de plástico laranja, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Comirnaty 10 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável.

MANUSEAMENTO ANTES DA UTILIZAÇÃO DE COMIRNATY 30 MICROGRAMAS/DOSE PARA DISPERSÃO INJETÁVEL (IDADE IGUAL OU SUPERIOR A 12 ANOS)



Conservar durante até 10 semanas entre 2 °C e 8 °C, atualizar o prazo de validade na embalagem exterior

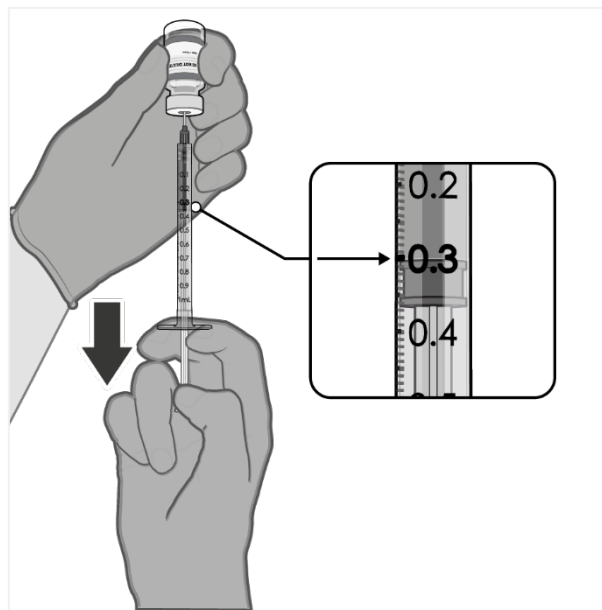
- Se o frasco para injetáveis multidose for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar; uma embalagem de 10 frascos para injetáveis pode demorar 6 horas a descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes de utilizar.
- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados durante um período máximo de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 9 meses.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.



Inverter suavemente x 10

- Antes de utilizar, misture invertendo suavemente 10 vezes os frascos para injetáveis. Não agite.
- Antes de misturar, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas de cor branca a esbranquiçada.
- Depois de misturada, a vacina deve apresentar-se como uma dispersão a esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina se observar a presença de partículas ou descoloração.

**PREPARAÇÃO DE DOSES INDIVIDUAIS DE 0,3 ML DE COMIRNATY
30 MICROGRAMAS/DOSE PARA DISPERSÃO INJETÁVEL (IDADE IGUAL OU
SUPERIOR A 12 ANOS)**



0,3 ml de vacina

- Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
- Retire 0,3 ml de Comirnaty.

Devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros.

Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.

- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a primeira perfuração. Registre a data/hora apropriada no 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

Comirnaty 10 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável Crianças com idade entre 5 e 11 anos Vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) tozinameran

▼ 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 a criança 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 Comirnaty e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de a criança receber Comirnaty
3. Como Comirnaty é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Comirnaty
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Comirnaty e para que é utilizado

Comirnaty é uma vacina utilizada para a prevenção da COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2.

Comirnaty 10 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável é administrado a crianças com 5 a 11 anos de idade.

A vacina faz com que o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) produza anticorpos e células sanguíneas que atuam contra o vírus, dando proteção contra a COVID-19.

Dado que Comirnaty não contém o vírus para induzir a imunidade, não pode provocar COVID-19 à criança.

2. O que precisa de saber antes de a criança receber Comirnaty

Comirnaty não deve ser administrado

- Se a criança tiver 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 a criança receber a vacina se a criança:

- alguma vez teve uma reação alérgica grave ou problemas respiratórios depois de qualquer vacina injetável ou depois de lhe ter sido administrado Comirnaty no passado.
- sentir-se nervoso em relação ao processo de vacinação ou alguma vez desmaiou depois de uma injeção.
- tem uma doença grave ou infeção com febre alta. No entanto, a criança pode levar a vacina se tiver uma febre ligeira ou uma infeção das vias respiratórias superiores, como uma constipação.
- tem um problema hemorrágico, faz nódoas negras facilmente ou toma um medicamento para

- prevenir coágulos no sangue.
- tem um sistema imunitário enfraquecido, devido a uma doença como a infeção pelo VIH ou está a tomar medicamentos, tais como corticosteroides, que afetam o seu sistema imunitário.

Existe um risco acrescido de miocardite (inflamação do músculo cardíaco) e de pericardite (inflamação da membrana que envolve o coração) após a vacinação com Comirnaty (ver secção 4). Estas doenças podem desenvolver-se apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino. Após a vacinação, deve estar alerta para sinais de miocardite e pericardite, tais como falta de ar, palpitações e dor no peito, e procurar assistência médica imediata se desenvolver estes sintomas.

Tal como qualquer vacina, Comirnaty pode não proteger todas as pessoas que recebem a vacina e não se sabe quanto tempo dura a proteção.

A criança poderá receber uma terceira dose de Comirnaty. A terceira dose pode não dar imunidade total contra a COVID-19 em pessoas imunocomprometidas. Nestes casos, deverá continuar a manter precauções físicas para ajudar a prevenir a COVID-19. Para além disso, os seus contactos mais próximos deverão ser vacinados, conforme apropriado. Converse com o seu médico sobre as recomendações individuais apropriadas.

Crianças

Não se recomenda a utilização de Comirnaty em crianças com menos de 5 anos de idade.

Outros medicamentos e Comirnaty

Informe o médico ou farmacêutico se a criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se tiver recebido recentemente outra vacina.

Gravidez e amamentação

Se a sua filha está grávida, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de a sua filha receber esta vacina.

Comirnaty pode ser utilizado durante a gravidez. Uma grande quantidade de informações provenientes de mulheres grávidas vacinadas com Comirnaty durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou efeitos negativos na gravidez ou no recém-nascido. Embora as informações sobre a gravidez ou o recém-nascido após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam limitadas, não se observou qualquer alteração no risco de aborto.

Comirnaty pode ser administrado durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis) podem afetar temporariamente a sua capacidade de utilizar máquinas ou fazer atividades como andar de bicicleta. Aguarde até que estes efeitos desapareçam antes de retomar atividades que necessitem de maior atenção.

3. Como Comirnaty é administrado

Comirnaty é administrado após diluição como uma injeção de 0,2 ml num músculo da parte superior do seu braço.

A criança irá receber 2 injeções.

Recomenda-se que receba a segunda dose da mesma vacina 3 semanas após a primeira dose para completar o esquema de vacinação.

Se a criança for imunocomprometida, poderá receber uma terceira dose de Comirnaty, pelo menos,

28 dias após a segunda dose.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Comirnaty, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todas as vacinas, Comirnaty pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- local da injeção: dor, inchaço, vermelhidão
- cansaço
- dor de cabeça
- dor muscular
- arrepios
- dor nas articulações
- diarreia
- febre

Alguns destes efeitos indesejáveis foram ligeiramente mais frequentes em adolescentes com 12 a 15 anos de idade do que nos adultos.

Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- náuseas
- vômitos

Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- gânglios linfáticos aumentados (observado com maior frequência após a dose de reforço)
- mal-estar geral
- dor no braço
- insónia
- comichão no local de injeção
- reações alérgicas como erupção na pele ou comichão
- sensação de cansaço ou falta de energia/sono
- diminuição do apetite
- transpiração excessiva
- suores noturnos

Efeitos indesejáveis raros: podem afetar até 1 em 1 000 pessoas

- face temporariamente descaída num dos lados
- reações alérgicas como urticária ou inchaço da face

Efeitos secundários muito raros: podem afetar 1 em cada 10 000 pessoas

- inflamação do músculo cardíaco (miocardite) ou inflamação da membrana que envolve o coração (pericardite) que pode resultar em falta de ar, palpitações ou dor no peito

Efeitos indesejáveis desconhecidos (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

- reação alérgica grave
- inchaço extenso do membro vacinado
- inchaço do rosto (pode ocorrer inchaço do rosto em doentes submetidos a preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis)
- uma reação cutânea que provoca manchas ou pápulas vermelhas com aparência de alvo ou “olho de boi” com um centro vermelho escuro rodeado de anéis de cor vermelha mais clara (eritema)

- multiforme)
- sensação involgar na pele, como formigueiro ou uma sensação de rastejamento (parestesia)
- diminuição da sensação ou sensibilidade, especialmente na pele (hipostesia)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se a criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#) e incluir o número de lote, se disponível. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Comirnaty

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

A informação que se segue sobre conservação, prazo de validade, utilização e manuseamento destina-se aos profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C durante 9 meses.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após a receção.

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 4 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Uma vez retirado do congelador, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado no frigorífico a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C por um único período máximo de 10 semanas durante o prazo de validade de 9 meses. A embalagem exterior deve ser marcada com a nova data de eliminação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Uma vez descongelada, a vacina não pode ser novamente congelada.

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

Após a diluição, conservar e transportar a vacina a uma temperatura entre 2 °C a 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas. Eliminar qualquer vacina não usada.

Não usar esta vacina se observar a presença de partículas ou descoloração na diluição.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Comirnaty

- A substância ativa é vacina de mRNA contra a COVID-19 chamada tozinameran. Após a diluição, cada frasco para injetáveis contém 10 doses de 0,2 ml com 10 microgramas de tozinameran.
- Os outros componentes são:
 - ((4-hidroxibutil)azanodii)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
 - colesterol
 - trometamol
 - cloridrato de trometamol
 - sacarose
 - água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Comirnaty e conteúdo da embalagem

A vacina é uma dispersão de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9) fornecida num frasco para injetáveis multidose de 10 doses transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha de borracha e tampa laranja de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio.

Apresentações: 195 frascos para injetáveis ou 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabricantes

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Alemanha

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer, spol. S r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel:+34914909900

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország

Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. Z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: +371 670 35 775

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Digitalizar o código com um dispositivo móvel para obter o folheto informativo em diferentes idiomas.



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

Este folheto está disponível em todas as línguas da EU/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Administre Comirnaty por via intramuscular após a diluição num esquema de vacinação primário de 2 doses (0,2 ml cada) com um intervalo de 3 semanas entre cada dose.

Poderá ser administrada uma terceira dose, pelo menos, 28 dias após a segunda dose, a indivíduos gravemente imunocomprometidos.

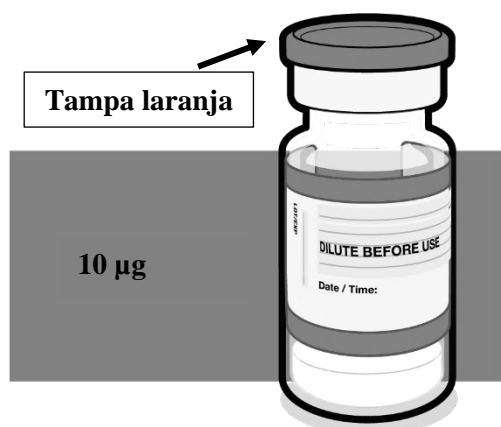
Rastreabilidade

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

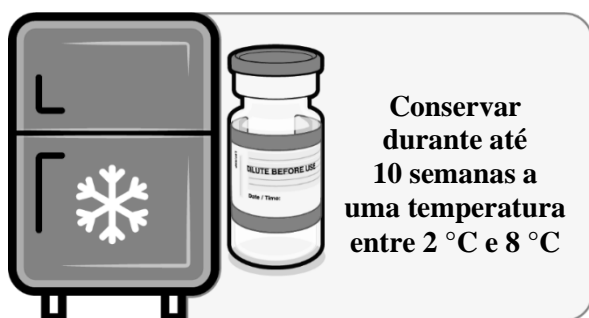
Comirnaty 10 microgramas/dose deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

VERIFICAÇÃO DA DOSE DE COMIRNATY 10 MICROGRAMAS/DOSE DE CONCENTRADO PARA DISPERSÃO INJETÁVEL (CRIANÇAS COM IDADE ENTRE 5 E 11 ANOS)



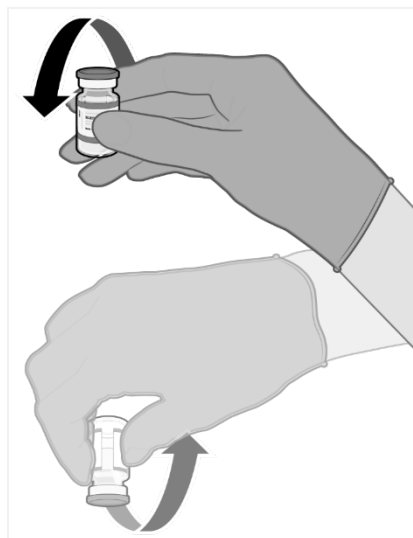
- Verifique se o frasco para injetáveis tem uma tampa de plástico laranja.
- Se o frasco para injetáveis tiver uma tampa de plástico roxa, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Comirnaty 30 microgramas/dose de concentrado para dispersão injetável.
- Se o frasco para injetáveis tiver uma tampa de plástico cinzenta, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Comirnaty 30 microgramas/dose de dispersão injetável.

MANUSEAMENTO ANTES DA UTILIZAÇÃO DE COMIRNATY 10 MICROGRAMAS/DOSE DE CONCENTRADO PARA DISPERSÃO INJETÁVEL (CRIANÇAS COM IDADE ENTRE 5 E 11 ANOS)



- Se o frasco para injetáveis multidose for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar; uma embalagem de 10 frascos para injetáveis pode demorar 4 horas a descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes da utilização.
- Ao mover os frascos para injetáveis para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados durante um total de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 9 meses.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

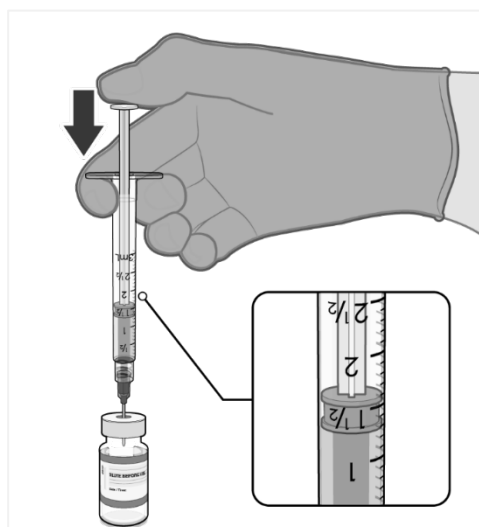
MISTURA ANTES DA DILUIÇÃO DE COMIRNATY 10 MICROGRAMAS/DOSE DE CONCENTRADO PARA DISPERSÃO INJETÁVEL (CRIANÇAS COM IDADE ENTRE 5 E 11 ANOS)



Suavemente × 10

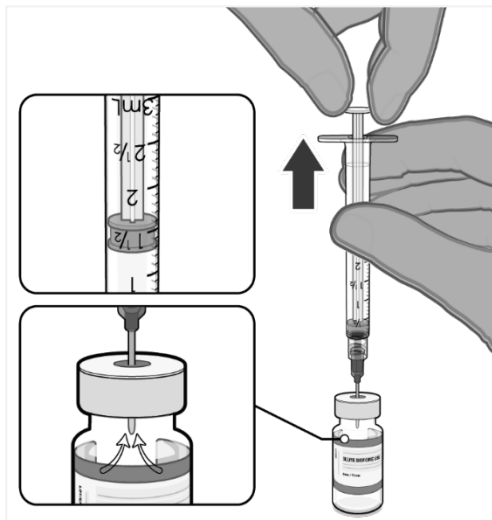
- Aguarde que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente e inverta suavemente o frasco para injetáveis 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas e opacas de cor branca a esbranquiçada.

DILUIÇÃO DE COMIRNATY 10 MICROGRAMAS/DOSE DE CONCENTRADO PARA DISPERSÃO INJETÁVEL (CRIANÇAS COM IDADE ENTRE 5 E 11 ANOS)



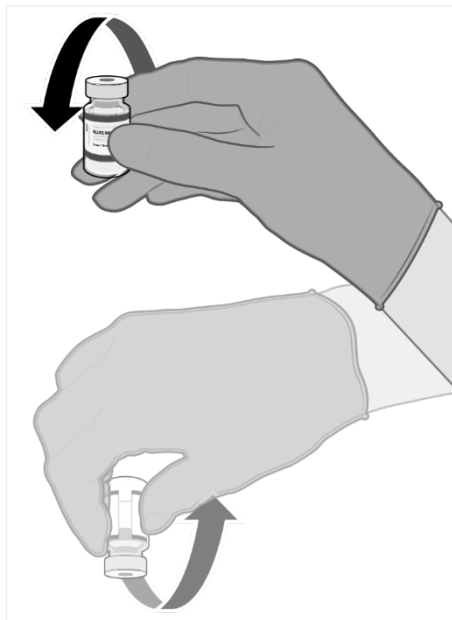
1,3 ml de solução injetável de cloreto de sódio 0,9%

- A vacina descongelada tem de ser diluída no frasco para injetáveis de origem com 1,3 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 e técnica asséptica.



Puxar o êmbolo até 1,3 ml para retirar o ar do frasco para injetáveis

- Iguale a pressão do frasco para injetáveis antes de retirar a agulha da rolha de borracha do frasco para injetáveis, retirando 1,3 ml de ar para dentro da seringa de diluição vazia.



Suavemente x 10

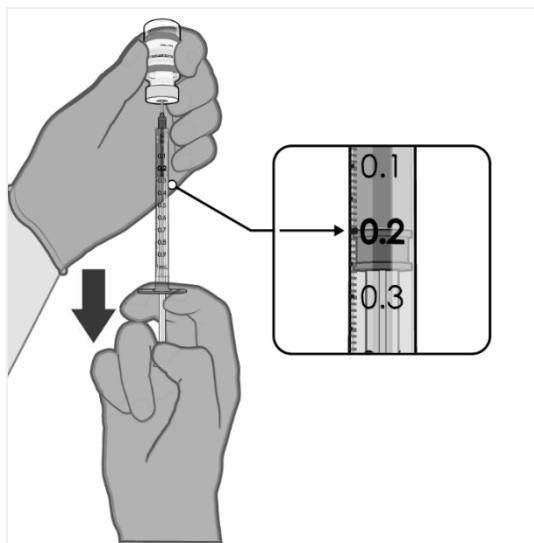
- Inverta suavemente 10 vezes a dispersão diluída. Não agite.
- A vacina diluída tem de apresentar-se como uma dispersão de cor branca a esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.



**Registrar a data e hora apropriada.
Utilizar no prazo de 12 horas após a
diluição.**

- Os frascos para injetáveis diluídos devem ser marcados com a data e hora apropriada.
- Após a diluição, conservar entre 2 °C a 30 °C e utilizar num período de 12 horas.
- Não congelar nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

**PREPARAÇÃO DE DOSES INDIVIDUAIS DE 0,2 ML DE COMIRNATY
10 MICROGRAMAS/DOSE DE CONCENTRADO PARA DISPERSÃO INJETÁVEL
(CRIANÇAS COM IDADE ENTRE 5 E 11 ANOS)**



0,2 ml de vacina diluída

- Após a diluição, o frasco para injetáveis contém 2,6 ml, a partir dos quais é possível extrair 10 doses de 0,2 ml.
- Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
- Retire 0,2 ml de Comirnaty para crianças com idade entre 5 e 11 anos.

Devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros.

Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair dez doses de um único frasco para injetáveis.

- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a diluição.

Eliminação

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