

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina covid-19 (recombinante)

APRESENTAÇÕES

Vacina covid-19 (recombinante) é uma suspensão injetável apresentada em embalagem com 4, 10, 50 ou 300 frascos-ampolas multidoses, com 2,5 mL (5 doses/frasco) de suspensão cada.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada dose de vacina 0,5 mL contém:

vacina covid-19 (recombinante)*.....5 mcg

Excipientes**.....q.s.p

*proteína S (spike) do SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) contendo o adjuvante Matrix-M produzida por tecnologia de DNA recombinante;

** Excipientes: hidrogenofostafo dissódico heptahidratado, dihidrogenofostato de sódio monohidratado, cloreto de sódio e polissorbato 80 e água para injeção.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A vacina covid-19 (recombinante) é indicada para a imunização ativa de indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos de idade para a prevenção da doença do coronavírus 2019 (COVID-19).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

Série primária

A eficácia clínica, segurança e imunogenicidade da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) estão sendo avaliadas em dois estudos principais de Fase 3, controlados por placebo, Estudo 1 (2019nCoV-301) conduzido na América do Norte e Estudo 2 (2019nCoV -302) realizado no Reino Unido, e um estudo de Fase 2a/b, Estudo 3, realizado na África do Sul.

Estudo 1 (2019nCoV-301)

O Estudo 1 é um estudo de Fase 3 em andamento, multicêntrico, randomizado, cego para observadores e controlado por placebo, com um estudo principal realizado em participantes adultos com 18 anos de idade ou mais nos Estados Unidos e no México, e uma expansão pediátrica ocorrendo em participantes de 12 a 17 anos de idade nos Estados Unidos.

Participantes maiores de 18 anos

Após a inscrição no estudo principal de adultos, os participantes foram estratificados por idade (18 a 64 anos e ≥ 65 anos) e designados numa proporção de 2:1 para receber a vacina contra a covid-19 (cepa original Wuhan) ou placebo. A população de análise de eficácia primária (referida como conjunto de análise de eficácia por protocolo [PP-EFF]) incluiu 25.452 participantes que receberam duas doses (Dose 1 no dia 0; Dose 2 no dia 21) da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) (n = 17.312) ou placebo (n = 8.140) não apresentou desvio de protocolo excludente e não apresentou evidência de infecção por SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda dose. As características demográficas e iniciais foram equilibradas entre os participantes que receberam a vacina COVID-19 (cepa original Wuhan) e aqueles que receberam placebo. A eficácia da vacina é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1: Eficácia da vacina contra COVID-19 confirmada por PCR com início a partir de 7 dias após a segunda vacinação 1 – Conjunto de análise PP-EFF; Estudo 2019nCoV-301

Subgrupo	Vacina COVID-19 (cepa original Wuhan)			Placebo			% Eficácia Vacina (95% IC)
	Participantes N	Casos COVID-19 n (%)	Taxa de Incidência por Ano por 1000 pessoas ²	Participantes N	Casos COVID- 19 n (%)	Taxa de Incidência por Ano por 1000 pessoas ²	
Endpoint primário de eficácia							
Todos os participantes	17,312	14 (0,1)	3,26	8,140	63 (0,8)	34,01	90,4 % (82,9; 94,6) ^{3,4}
Leve	-	14 (0,1)	-	-	49 (0,6)	-	-
Moderado	-	0	-	-	10 (0,1)	-	-
Severo	-	0	-	-	4 (<0,1)	-	-

¹EV avaliada em participantes sem grandes desvios de protocolo, que são soronegativos (para SARS-CoV-2) no início do estudo e não possuem infecção atual por SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente com início dos sintomas até 6 dias após a segunda dose, e que receberam o regime completo prescrito da vacina experimental.

²Taxa média de incidência de doenças por ano em 1.000 pessoas.

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

⁴Atendeu ao critério de desfecho primário de eficácia para sucesso com um intervalo de confiança de limite inferior (LBCI) > 30%. na análise confirmatória primária planejada.

Os resultados de eficácia refletem as inscrições que ocorreram durante o período em que cepas classificadas como variantes de preocupação ou variantes de interesse circulavam predominantemente nos dois países (EUA e México) onde o estudo foi realizado. A eficácia da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) para prevenir o aparecimento de COVID-19 sete dias após a segunda dose foi de 90,4% (IC 95% 82,9,94,6). Nenhum caso de COVID-19 grave foi relatado nos 17.312 participantes da vacina contra covid-19 (cepa original Wuhan) em comparação com 4 casos de COVID-19 grave relatados nos 8.140 receptores de placebo no conjunto de análise PP-EFF.

Eficácia em adolescentes de 12 a 17 anos de idade

A avaliação da eficácia e imunogenicidade da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) em participantes adolescentes de 12 a 17 anos de idade ocorreu nos Estados Unidos na parte de expansão pediátrica em andamento do estudo 2019nCoV-301, Fase 3 multicêntrico, randomizado, cego para observador, controlado por placebo.

Um total de 1.799 participantes, distribuídos em uma proporção de 2:1 receberam duas doses da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) (n=1.205) ou placebo (n=594) por injeção intramuscular com 21 dias de intervalo, representou o Per População de eficácia do protocolo.

O covid-19 foi definido como o primeiro episódio de covid-19 leve, moderado ou grave confirmado por PCR com pelo menos um ou mais dos sintomas predefinidos dentro de cada categoria de gravidade.

Houve 20 casos de covid-19 leve sintomática confirmada por PCR, n=6 [0,5%]; placebo, n=14 [2,4%] resultando em uma estimativa pontual de eficácia de 79,5% (IC 95%: 46,8%, 92,1%).

No momento desta análise, a variante de preocupação (VOC) Delta (linhagens B.1.617.2 e AY) era a variante predominante em circulação nos EUA e representava todos os casos cujos dados de sequência estão disponíveis (20/11, 55 %).

Imunogenicidade em adolescentes de 12 a 17 anos de idade

Uma análise da resposta de anticorpos neutralizantes do SARS-CoV-2 35 dias após a segunda dose foi conduzida em participantes adolescentes soronegativos para nucleoproteína (NP) anti-SARS-CoV-2/PCR negativo no início do estudo, em comparação com aquela observada em participantes soronegativos/PCR-participantes adultos negativos com idade entre 18 e menos de 26 anos do estudo principal adulto (população por protocolo de imunogenicidade (PPIMM), antes do cruzamento). A não inferioridade (limite inferior IC de 95% para a razão da média geométrica [GMR] >0,67 [1,25]) foi atingida conforme apresentado na Tabela 2.

Tabela 2: Razão ajustada da média geométrica dos títulos de anticorpos neutralizantes do ensaio de microneutralização para o vírus do tipo selvagem SARS-CoV-2 S no dia 35 geral e apresentado por faixa etária (conjunto de análise PP-IMM)¹

Ensaio	Ponto de Tempo	Expansão Pediátrica (12 a 17 anos) N=390	Estudo principal para adultos (18 até 25 anos) N=416	12 a 17 Anos versus 18 a 25 Anos
		IC 95% GMT ²	IC 95% GMT ²	GMR IC 95% ²
Microneutralização (1/diluição)	Dia 35 (14 dias depois Dose 2)	3859,6 (3422,8, 4352,1)	2633,6 (2388,6, 2903,6)	1,46 (1,25, 1,71) ³

Abreviaturas: ANCOVA = análise de covariância; IC = intervalo de confiança; GMR = razão de GMT, que é definida como a razão de 2 GMTs para comparação de 2 coortes de idade; GMT = título médio geométrico; LLOQ = limite inferior de quantificação; MN = microneutralização; N = número de participantes no conjunto de análise PP-IMM específico do ensaio em cada parte do estudo com resposta não faltante em cada visita; PP-IMM = Imunogenicidade por Protocolo; SARS-CoV-2 = síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2.

¹A tabela inclui apenas participantes do grupo da vacina ativa.

²Uma ANCOVA com coorte de idade como efeito principal e anticorpos neutralizantes do ensaio MN basal como covariável foi realizada para estimar o GMR. Os valores de resposta individual registrados abaixo do LLOQ foram definidos para metade do LLOQ.

³Representa populações (n1, n2) definidas como:

n1 = número de participantes no estudo principal adulto (18 a 25 anos) com resultado não faltante de anticorpos neutralizantes

n2 = número de participantes na expansão pediátrica (12 a 17 anos) com resultado não faltante de anticorpos neutralizantes

Estudo 2 (2019nCoV-302)

O Estudo 2 foi um estudo de Fase 3, multicêntrico, randomizado, cego para o observador e controlado por placebo, em participantes de 18 a 84 anos de idade no Reino Unido. Após a inscrição, os participantes foram estratificados por idade (18 a 64 anos; 65 a 84 anos) para receber a vacina covid-19 (cepa original Wuhan) ou placebo.

O conjunto de análise de eficácia primária (PP-EFF) incluiu 14.039 participantes que receberam a vacina covid-19 (cepa original Wuhan) (n=7.020) ou placebo (n=7.019) em duas doses (Dose 1 no dia 0; Dose 2, na mediana de 21 dias e não apresentou desvio de protocolo excludente e não apresentou evidência de infecção por SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda dose.

As características demográficas e iniciais foram equilibradas entre os participantes que receberam a vacina covid-19 (cepa original Wuhan) e os participantes que receberam placebo.

A eficácia da vacina é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3: Análise da eficácia da vacina de COVID-19 confirmada por PCR com início pelo menos 7 dias após a segunda vacinação - (população PP-EFF): Estudo 2 (2019nCoV-302)

Subgrupo	Vacina COVID-19 (cepa original Wuhan)			Placebo			% Eficácia Vacina (95% IC)
	Participantes N	Casos COVID-19 n (%)	Taxa de Incidência por Ano por 1000 pessoas ²	Participantes N	Casos COVID-19 n (%)	Taxa de Incidência por Ano por 1000 pessoas ²	
Endpoint primário de eficácia							
Todos os participantes	7.020	10 (0,1)	6,53	7.019	96 (1,4)	63,43	89,7% (80,2, 94,6) ^{2, 3}
Leve	-	1 (<0,1)	-	-	28 (0,4)	-	-
Moderado	-	9 (0,1)	-	-	63 (0,9)	-	-
Severo	-	-	-	-	5 (<0,1)	-	-
Análises de subgrupos do endpoint primário de eficácia							
18 a 64 anos de idade	5.067	9 (0,2)	12,30	5.062	87 (1,7)	120,22	89,8% (79,7, 94,9) ²
65 a 84	1.953	1 (0,10) ²	-	1.957	9 (0,9) ²	-	88,9%

anos de idade							(20,2, 99,7) ⁴
---------------	--	--	--	--	--	--	---------------------------

¹Taxa média de incidência de doenças por ano em 1.000 pessoas.

² Com base no modelo log-linear de ocorrência utilizando regressão de Poisson modificada com função de ligação logarítmica, o grupo de tratamento e as estratas (faixa etária e região combinada) são considerados como efeitos fixos, com uma variância de erro robusta [Zou 2004].

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

⁴Com base no modelo Clopper-Pearson (devido a poucos eventos), IC95% calculados usando o método binomial exato de Clopper- Pearson ajustado para o tempo total de vigilância.

A eficácia da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) para prevenção do aparecimento de COVID-19 sete dias após a segunda dose foi de 89,7% (IC 95% 80,2 – 94,6). Nenhum caso de COVID-19 grave foi relatado nos 14.039 participantes da vacina contra COVID-19 (cepa original Wuhan) em comparação com 5 casos de COVID-19 grave relatados nos 7.019 receptores de placebo no conjunto de análise PP-EFF.

Estes resultados refletem a inscrição que ocorreu durante o período em que a variante B.1.1.7 (Alfa) circulava no Reino Unido. A identificação da variante Alfa foi baseada na falha do alvo do gene S por PCR. Nenhum caso de COVID-19 grave foi relatado nos 7.020 participantes da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) em comparação com 4 casos de COVID-19 grave relatados nos 7.019 receptores de placebo no conjunto de análise PP-EFF.

Subestudo licenciado de coadministração de vacina contra influenza sazonal

No geral, 431 participantes foram co-vacinados com vacinas inativadas contra a gripe sazonal, onde 217 participantes do subestudo receberam a vacina covid-19 (cepa original Wuhan) e 214 receberam placebo.

As características demográficas e iniciais foram equilibradas entre os participantes que receberam a vacina covid-19 (cepa original Wuhan) e os participantes que receberam placebo.

A coadministração não resultou em alterações nas respostas imunitárias da vacina contra a gripe, conforme medido pelo ensaio de inibição da hemaglutinação (HAI). Foi observada uma redução nas respostas de anticorpos à vacina covid-19 (cepa original Wuhan), conforme avaliado por um ensaio anti-spike IgG com taxas de seroconversão semelhantes às dos participantes que não receberam vacina concomitante contra a gripe.

Dose de reforço (cepa original de Wuhan e variantes Omicron BA.1 e BA.5)

Imunogenicidade em participantes com 18 anos de idade ou mais

Estudo 2019nCoV-101, Parte 2

A segurança e imunogenicidade da dose de reforço da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) foram avaliadas em um estudo clínico de Fase 2 randomizado, cego para observadores e controlado por placebo, administrado como uma dose única de reforço em participantes adultos saudáveis com idades entre 18 e 84 anos que eram soronegativos para SARS-CoV-2 no início do estudo.

Um total de 255 participantes receberam duas doses da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) (0,5 mL, 5 microgramas com 3 semanas de intervalo) como série de vacinação primária. Dentro de todos os participantes, um subconjunto de 105 participantes recebeu uma dose de reforço da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) aproximadamente 6 meses após receber a segunda dose da série primária.

Uma única dose de reforço da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) induziu um aumento de 31,2 vezes na resposta imune contra a cepa Wuhan (ancestral) 28 dias após o recebimento da dose (Dia 217) com título médio geométrico de IgG sérica (GMT) de 200.243 UE em comparação com um GMT de 6.151 UE pré reforço (Dia 189). Foi demonstrado um GMR de 4,7 do pico GMT (42.173 UE), 14 dias após a segunda dose da série primária.

Foi demonstrado um aumento de 79,6 vezes nos anticorpos neutralizantes de um GMT de 68 pré-reforço (Dia 189) para um GMT de 5542 pós-reforço (Dia 217). Um GMR de 4,0 a partir de um GMT de pico (14 dias após a 2ª Dose) de 15.461.

Estudo 2019nCoV-501

Em um estudo de Fase 2a/b, multicêntrico, randomizado, cego para observadores e controlado por placebo, a segurança e a imunogenicidade da dose de reforço foram avaliadas em participantes adultos HIV negativos saudáveis de 18 a 84 anos de idade e pessoas vivendo com HIV (PLWH) 18 a 64 anos de idade que eram soronegativos para SARS-CoV-2 no início do estudo. As PVHS estavam clinicamente estáveis (livres de infecções oportunistas), recebendo terapia antirretroviral altamente ativa e estável e tendo uma carga viral de HIV-1 < 1000 cópias/mL.

Um total de 1.804 participantes (Conjunto de análise PP-IMM) receberam uma dose de reforço da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) aproximadamente 6 meses após a conclusão da série primária da vacina covid-19 (Original, cepa Wuhan) (Dia 201).

Foi demonstrado um aumento de 17,1 vezes no GMT de IgG sérica avaliado no Dia 236 (114.679 UE) em relação ao GMT pré-reforço no Dia 201 (5.950 UE). Foi demonstrado um GMR de 2,2 a partir do pico GMT (52.023 EU) no dia 35 após a conclusão da série primária.

Foi demonstrado um aumento de 20,6 vezes nos anticorpos neutralizantes de um GMT de 146 pré-reforço (Dia 201) para um GMT de 3.726 pós-reforço (Dia 236). Um GMR de 2,7 foi demonstrado a partir de um pico de GMT (14 dias após a segunda dose) de 1.352.

Estudo 2019nCoV-301

Na fase de reforço aberta do Estudo 2019nCoV-301, os participantes com 18 anos de idade ou mais receberam uma dose única de reforço da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) pelo menos 6 meses após a conclusão da série primária. Um subconjunto de 226 participantes foi incluído no conjunto de análise de imunogenicidade por protocolo (PP-IMM), pois não apresentavam evidências sorológicas ou virológicas de infecção por SARS-CoV-2 até 28 dias após a dose de reforço.

As análises de não inferioridade de imunogenicidade pré-especificadas incluíram uma avaliação de MN₅₀ razão do título médio geométrico (GMT) e diferença nas taxas de soroconversão. A soroconversão para um participante foi definida como a obtenção de um aumento de 4 vezes no MN₅₀ desde o início do estudo (antes da dose de reforço e antes da primeira dose da série primária).

A análise do índice GMT de MN₅₀ após a dose de reforço em comparação com a série primária preencheu os critérios de não inferioridade para uma resposta de reforço (limite inferior do IC de 95% > 0,67) e estimativa pontual > 0,83.

A análise da diferença nas taxas de soroconversão após a dose de reforço em comparação com a série primária cumpriu os critérios de não inferioridade para uma resposta de reforço (limite inferior do IC de 95% > - 10%). Além disso, uma dose única de reforço da vacina COVID-19 provocou uma resposta imunológica robusta (anticorpo IgG sérico) contra a variante Omicron BA.1 aos 28 dias após a vacinação de reforço que foi superior à relatada em 14 dias após a vacinação da série primária nos mesmos participantes.

Além disso, no Estudo 301, aproximadamente 6 meses após a conclusão da terceira dose (primeiro reforço) com a vacina COVID-19 (cepa original Wuhan), 356 participantes em locais selecionados receberam uma quarta dose (segundo reforço) da vacina. A dosagem foi iniciada em 19 de setembro de 2022, com inscrição concluída em 1º de outubro de 2022. Os dados de imunogenicidade foram coletados de 331 participantes imediatamente antes da administração da quarta dose e 28 dias após a vacinação com base na data limite de dados de 8 de novembro de 2022. Dados de segurança foram avaliados em 356 participantes desde o momento da administração da segunda dose de reforço até a data limite de dados de 8 de novembro de 2022.

Estudo 2019nCoV-311

O estudo 2019nCoV-311 é um estudo de 2 partes, Fase 3, randomizado e cego para observadores, conduzido para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) em adultos na Austrália. Na Parte 1, um subgrupo de participantes de 18 a 64 anos de idade que receberam anteriormente 3 doses da vacina Pfizer-BioNTech ou da vacina Moderna, receberam uma das seguintes vacinas como dose de reforço: Vacina covid-19 (cepa original Wuhan) ou vacina monovalente (Omicron BA.1). As doses de reforço foram administradas em média 182 e 177 dias após a última vacinação, respectivamente. Os títulos de anticorpos neutralizantes para o vírus Omicron BA.1, medidos por um ensaio de microneutralização [MN₅₀], foram avaliados 14 dias após a vacinação. Os participantes incluídos na população do conjunto de análise do protocolo do dia 14 (n=240) não apresentavam evidência sorológica ou virológica de infecção por SARS-CoV-2 antes da dose de reforço.

As análises de imunogenicidade pré-especificadas incluíram uma avaliação da razão MN₅₀ GMT e diferença nas taxas de resposta serológica. A taxa de resposta serológica foi definida como a porcentagem de participantes que atingiram um aumento de 4 vezes no MN₅₀ em relação ao valor basal (antes da primeira dose da vacina do estudo). A análise da relação GMT após a dose de reforço com vacina monovalente (Omicron BA.1) em comparação com a dose de reforço com vacina covid-19 (cepa Original Wuhan) atendeu ao critério de superioridade para sucesso (limite inferior do IC de 95% > 1.0).

O limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença nas taxas de resposta sorológica (porcentagem) foi de 10,3%, o que atendeu ao critério de não inferioridade para sucesso (limite inferior do IC de 95% para a diferença percentual de > -5%).

Em análises de sensibilidade usando um conjunto de análise por protocolo que não excluiu participantes com evidência sorológica de infecção por SARS-CoV-2 (subconjunto de análise PP2, n= 491), respostas de anticorpos neutralizantes contra o vírus Omicron BA.1 induzidas pela vacina monovalente (Omicron BA.1)

foram comparados com respostas de anticorpos neutralizantes contra o vírus Omicron BA.1 induzido pela vacina covid-19 (cepa original Wuhan) 14 dias após a vacinação do estudo.

Os GMTs foram 318,2 (IC 95%: 269,8, 375,3) no grupo da vacina monovalente (Omicron BA.1) (n =247) e 218,1 (IC 95%: 186,0, 255,7) no grupo da vacina covid-19 (Original, Wuhan cepa) (n = 244), resultando em uma proporção GMT estimada da vacina monovalente (Omicron BA.1) versus a vacina covid-19 (cepa Original Wuhan) de 1,5 (IC 95%: 1,36, 1,77).

As taxas de resposta sorológica (porcentagem) foram de 54,3% no grupo da vacina monovalente (Omicron BA.1) e de 32,0% no grupo da vacina covid-19 (cepa original Wuhan), resultando em uma diferença nas taxas de resposta sorológica (porcentagem) de 22,3%. (IC 95%: 13,6%, 30,6%).

Na Parte 2, um subgrupo de participantes com 18 anos de idade ou mais que receberam anteriormente pelo menos 3 doses da vacina Pfizer-BioNTech ou da vacina Moderna, receberam uma das seguintes vacinas como dose de reforço: covid19 (cepa original Wuhan) ou vacina monovalente (Omicron BA.5).

As doses de reforço foram administradas em média 389 e 328 dias após a última vacinação, respectivamente. Os títulos de anticorpos neutralizantes contra um pseudovírus que expressa a proteína Spike SARS-CoV-2 do vírus Omicron BA.5, medidos pelo ensaio de neutralização de pseudovírus [ID50], foram avaliados 28 dias após a vacinação. Os participantes incluídos na população de análise per protocolo no dia 28 (n=462) não apresentaram evidências virológicas de infecção por SARS-CoV-2 no momento da dose de reforço.

As análises exploratórias de imunogenicidade incluíram uma avaliação da razão ID50 GMT e da diferença nas taxas de resposta serológica. A taxa de resposta serológica foi definida como a porcentagem de participantes que alcançaram um aumento de 4 vezes na ID50 em relação ao valor basal (antes da primeira dose da vacina do estudo). A proporção GMT após a dose de reforço com vacina monovalente (Omicron BA.5) em comparação com a dose de reforço com a vacina covid-19 (cepa original Wuhan) foi de 2,5 (intervalo de confiança bilateral de 95%: 2,10, 2,94).

A diferença nas taxas de resposta serológica (porcentagem) entre a dose de reforço com vacina monovalente (Omicron BA.5) e a dose de reforço com a vacina covid-19 (cepa original Wuhan) foi de 33,2% (intervalo de confiança bilateral de 95%: 25,4%, 40,7%).

Dose de reforço em adolescentes de 12 a 17 anos

A segurança e imunogenicidade de uma dose de reforço da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) foram avaliadas em um estudo de Fase 3, multinacional, multicêntrico, randomizado, cego para observadores, controlado por placebo, de expansão pediátrica envolvendo 220 adolescentes de 12 a 17 anos de idade, conduzido nos Estados Unidos. Destes, 110 participantes receberam uma dose de reforço após receberem placebo pela primeira vez durante o período de vacinação inicial (pré-cruzamento), seguida de vacinação ativa durante o período cruzado cego [Coorte 1] e 110 que receberam uma dose de reforço após receberem pela primeira vez vacinação ativa durante o período inicial (período de vacinação pré-cruzado) seguido de placebo durante o período cruzado cego [Coorte 2]) de 58 locais nos Estados Unidos. Todos os adolescentes participantes com idade entre 12 e 17 anos eram soronegativos para SARS-CoV-2 no início do estudo.

O estudo avaliou a resposta imunológica (anticorpo neutralizante contra o vírus SARS-CoV-2 de tipo selvagem, anticorpo imunoglobulina G [IgG] sérico para a proteína S SARS-CoV-2 imediatamente antes e 28 dias após a administração de uma dose de reforço de covid-19 (cepa original Wuhan) e avaliou o perfil geral de segurança da vacina durante 28 dias após a dose de reforço em 220 participantes adolescentes selecionados aleatoriamente com idades entre 12 e 17 anos.

Um total de 2.122 participantes receberam duas doses da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) (0,5 mL, 5 microgramas com intervalo de 3 semanas) como série de vacinação primária. Um total de 1.499 participantes receberam uma dose de reforço da vacina aproximadamente 9 meses após completarem a série de vacinação primária, e desses 220 foram selecionados para análise de imunogenicidade. Isto resultou em 53 participantes elegíveis para serem analisados como parte do *end point* primário.

Uma única dose de reforço da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) induziu um aumento aproximado de 34,2 vezes na resposta imune contra a cepa Wuhan (ancestral) 28 dias após o recebimento da dose, com uma unidade ELISA de média geométrica de IgG sérica (GMEU) de 388.263,3 EU/mL em comparação com um GMEU de 11.339,4 EU/mL pré-reforço e um aumento aproximado de 2,5 vezes do pico de GMEU (156.286,4 EU/mL), 14 dias após a Dose 2 da série primária.

Um aumento aproximado de 27,7 vezes nos anticorpos neutralizantes foi demonstrado de um GMT de 426,7 pré-reforço para um GMT de 11.824,4 pós-reforço e um aumento aproximado de 2,7 vezes de um GMT máximo (14 dias após a segunda dose) de 4.434,0. Uma única dose de reforço da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) administrada a participantes adolescentes de 12 a 17 anos de idade provocou respostas imunológicas robustas (anticorpo neutralizante (MN50), anticorpo IgG sérico e inibição da ligação ao receptor hACE2) contra o vírus SARS-CoV-2 de tipo selvagem (cepa ancestral de Wuhan) 28 dias após a dose de reforço da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) e foram superiores a aqueles relatados 14 dias após a segunda dose da

vacina da série de vacinação primária. Com base nas respostas de anticorpos neutralizantes, a não inferioridade foi alcançada para GMFRs e para as diferenças em SCRs usando a linha de base da primeira dose da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) no período pré-cruzamento (Coorte 2). Respostas imunológicas mais altas para anticorpos neutralizantes baseados em pseudovírus contra a variante Omicron BA.4/5e anticorpos IgG séricos contra a variante Omicron BA.1 também foram observados após a dose única de reforço da vacina covid-19 (cepa original Wuhan).

População idosa

A vacina covid-19 (cepa original Wuhan) foi avaliada em indivíduos com 18 anos de idade ou mais. A eficácia da vacina foi consistente entre idosos (≥ 65 anos) e indivíduos mais jovens (18 a 64 anos) para a série primária. Os participantes com 65 anos de idade ou mais foram avaliados quanto à eficácia nos dois ensaios clínicos principais de Fase 3.

No estudo de Fase 3 controlado por placebo realizado nos Estados Unidos e no México (Estudo 1 [2019nCoV-301]), 11,8% (n=2.048) dos participantes inscritos que receberam a série primária tinham 65 anos ou mais. No estudo de Fase 3 controlado por placebo realizado no Reino Unido (Estudo 2 [2019nCoV-302]), 27,8% (n=1.953) dos participantes inscritos que receberam a série primária tinham 65 anos ou mais.

Dados de imunogenicidade dos estudos indianos: Estudo ICMR/SII-COVOVAX: Coorte de adultos (≥ 18 anos de idade):

Estudo de Fase 2/3, multicêntrico, randomizado, cego para observador e controlado por placebo em participantes com 18 anos de idade ou mais realizado na Índia. Um total de 1.596 participantes foram inscritos no estudo e receberam pelo menos uma dose da vacina do estudo. A segurança foi avaliada em todos os 1.596 participantes, enquanto a imunogenicidade foi avaliada em 458 participantes.

As características demográficas e basais entre os grupos foram comparáveis. Entre 1.596 participantes, havia 1.563 participantes (97,9%) entre 18 e 59 anos de idade e os 33 restantes (2,1%) tinham ≥ 60 anos de idade. Destes, 954 eram homens (59,8%) e 642 eram mulheres (40,2%). A média de idade foi de 33 anos, com variação de 18 a 81 anos, sendo a média do IMC de 24,2 kg/m². Destes 1.596 participantes, 198 participantes (12,4%) tinham comorbidades no início do estudo. As comorbidades incluíram obesidade (IMC ≥ 30), diabetes mellitus, hipertensão, doenças cardiovasculares, dislipidemia, hipertireoidismo, hipotireoidismo, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica etc.

As unidades médias geométricas de ELISA (GMEUs) de anticorpos IgG contra a proteína spike (S) foram comparáveis entre os grupos no início do estudo – Dia 1. Os GMEUs aumentaram significativamente após cada dose da vacina em ambos os grupos e foram comparáveis. Houve $> 92\%$ de soroconversão em ambos os grupos no Dia 36 (14 dias após a segunda dose) e 78% em ambos os grupos no Dia 180. Os dados de imunogenicidade indicam que COVOVAX (cepa original Wuhan) é comparável em termos de títulos de anticorpos IgG anti-S e taxas de soroconversão à vacina Novavax (ver Tabelas 4 e 5).

Tabela 4: Resumo de anticorpos IgG anti-S em adultos

Ponto de Tempo	Estatística	COVOVAX (cepa original Wuhan) (N=340)	Vacina Novavax (cepa original Wuhan) (N=110)
Linha de base	N	340	110
	GMEU	2172,3	1708,6
	95% IC	(1799,8, 2621,8)	(1230,7, 2372,2)
21 (+7) dias após a Dose 1	N	340	110
	GMEU	38350,9	34603,6
	95% IC	(33043,7, 44510,4)	(26002,6, 46049,5)
14 (+7) dias após a Dose 2	N	338	109
	GMEU	143506,4	152276,9
	95% IC	(133203,2, 154606,7)	(132441,4, 175083,1)
179 (+28) dias após a Dose 1	N	327	102
	GMEU	34210,6	39189,1
	95% IC	(30945,7, 37820,0)	(31438,0, 48851,3)

Tabela 5: Resumo da proporção de participantes com soroconversão para anticorpos IgG anti-S em adultos

Ponto de Tempo	Estatística	COVOVAX (cepa original Wuhan) (N=340)	Vacina Novavax (cepa original Wuhan) (N=110)
21 (+7) dias após a Dose 1	N avaliado	340	110
	Soroconversão, n (%)	281 (82,6)	92 (83,6)
	95% IC	(78,2, 86,5)	(75,4, 90,0)
14 (+7) dias após a Dose 2	N avaliado	338	109
	Soroconversão, n (%)	314 (92,9)	105 (96,3)
	95% IC	(89,6, 95,4)	(90,9, 99,0)
179 (+28) dias após a Dose 1	N avaliado	327	102
	Soroconversão, n (%)	255 (78,0)	80 (78,4)
	95% IC	(73,1, 82,4)	(69,2, 86,0)

Coorte pediátrica (≥12 a <18 anos de idade)

Um total de 460 crianças de 12 a 17 anos de idade foram incluídas no estudo e receberam pelo menos uma dose da vacina. A segurança e imunogenicidade foram avaliadas em todos os participantes. Destes, 242 eram do sexo masculino (52,6%) e 218 do sexo feminino (47,4%). A média de idade foi de 14 anos, com variação de 12 a 17 anos, a média do IMC foi de 18,7 kg/m². Nenhum dos participantes apresentava comorbidades.

Os GMEUs de anticorpos IgG anti-S foram comparáveis entre os grupos no início do estudo – Dia 1. Os GMEUs aumentaram substancialmente após cada dose da vacina no grupo COVOVAX (cepa original Wuhan). Houve > 98% de soroconversão no Dia 36 (14 dias após a segunda dose) e > 91% de soroconversão no Dia 180 (179 dias após a Dose 1) no grupo COVOVAX (cepa original Wuhan). Os dados de imunogenicidade indicam que a vacina covid-19 (cepa original Wuhan) é altamente imunogênico em crianças de ≥12 a <18 anos de idade (ver Tabelas 6 e 7).

Tabela 6: Resumo de anticorpos IgG anti-S na coorte pediátrica (≥12 a <18 anos de idade)

Ponto de Tempo	Estatística	COVOVAX (cepa original Wuhan) (N=330)	Placebo (N=108)
Linha de Base	N	333	108
	GMEU	1664,2	1366,6
	95% IC	(1413,7, 1959,1)	(1033,1, 1807,8)
21 (+7) dias após a Dose 1	N	332	108
	GMEU	72660,4	1614,6
	95% IC	(63586,3, 83029,4)	(1174,7, 2219,3)
14 (+7) dias após a Dose 2	N	330	107
	GMEU	170193,6	1480,4
	95% IC	(157429,7, 183992,4)	(1110,1, 1974,3)
179 (+28) dias após a Dose 1	N	325	67
	GMEU	51961,6	9311,4
	95% IC	(47560,1, 56770,5)	(6388,9, 13570,9)

Tabela 7: Resumo da proporção de participantes com soroconversão para anticorpos IgG anti- S na coorte pediátrica (≥12 a <18 anos de idade)

Ponto de Tempo	Estatística	COVOVAX (cepa original Wuhan) (N=330)	Placebo (N=110)
21 (+7) dias após a Dose 1	N avaliado	332	108
	Soroconversão, n (%)	317 (95,5)	317 (95,5)
	95% IC	(92,7, 97,4)	(1,0, 9,2)

14 (+7) dias após a Dose 2	N avaliado	330	107
	Soroconversão, n (%)	326 (98.8)	3 (2.8)
	95% IC	(96.9, 99.7)	(0.6, 8.0)
179 (+28) dias após a Dose 1	N avaliado	325	67
	Soroconversão, n (%)	298 (91.7)	49 (73.1)
	95% IC	(88.1, 94.5)	(60.9, 83.2)

Estudo COVOVAX-Dose de Reforço:

Trata-se de um estudo em andamento de Fase 3, com observadores cegos, randomizado e controlado ativamente, em adultos com idade ≥ 18 anos realizado na Índia em indivíduos que já receberam a vacinação primária contra a COVID-19 com COVISHIELD™ [Vacina contra o Coronavírus ChAdOx1 nCov-19 (Recombinante)] / COVAXIN® [Vacina contra o Coronavírus (SARS-CoV-2) de Vírus Inteiro Inativado] há pelo menos 6 meses (180 dias após a segunda dose). Neste estudo, COVOVAX foi administrada como reforço heterólogo, enquanto Covishield / Covaxin foram administrados como reforço homólogo em uma proporção de 1:1 em suas respectivas coortes. Um total de 186 participantes em cada coorte Prime da Covishield e Covaxin receberam as vacinas do estudo. As características demográficas e basais entre os dois grupos em ambas as coortes eram comparáveis.

Os valores basais de Unidades Genéticas Moleculares Equivalentes por grama (GMEUs) de anti-S IgG eram comparáveis entre os grupos no Dia 1. Após 28 dias da dose de reforço COVOVAX, houve um aumento nos títulos de anticorpos anti-S IgG com aumento de 3,9 vezes (IC 95% 3,4, 4,5) e 7,4 vezes (IC 95% 5,9, 9,1) em relação ao basal nas coortes Prime da Covishield e Covaxin, respectivamente. O reforço COVOVAX demonstrou ser não inferior tanto ao Covishield quanto ao Covaxin em termos de anti-S IgG e anticorpos neutralizantes em adultos. Os títulos médios geométricos (GMTs) tanto de anti-S IgG quanto de anticorpos neutralizantes do reforço COVOVAX foram cerca de 2 vezes mais altos do que o reforço Covishield e mais de 5 vezes mais altos do que o reforço Covaxin. COVOVAX, como reforço heterólogo, demonstrou melhor resposta imunológica tanto contra a cepa Wuhan quanto contra a Ômicron.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A **vacina covid-19 (recombinante)** é uma vacina composta por proteína spike (S) recombinante do SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 de comprimento total estabilizada em sua conformação de pré-fusão. A adição do adjuvante Matrix-M à base de saponina facilita a ativação das células do sistema imunológico, o que aumenta a magnitude da resposta imune específica à proteína S. Os dois componentes da vacina provocam resposta imune de células B e T à proteína S, incluindo anticorpos de neutralização que protegem contra a COVID-19.

Propriedades Farmacocinéticas

Não aplicável.

Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram nenhum perigo especial para humanos baseado em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, tolerância local e toxicidade na reprodução e desenvolvimento.

Genotoxicidade e Carcinogenicidade

Estudos de genotoxicidade *in vitro* foram conduzidos com o adjuvante Matrix-M, e foi demonstrado que o adjuvante não é genotóxico. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade. Não se espera que os componentes da vacina tenham potencial genotóxico.

Toxicologia reprodutiva

A toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento foram investigadas em um em que ratas receberam quatro doses intramusculares (duas antes do acasalamento; duas durante a gestação) de 5 µg de proteína SARS-CoV-2 rS (aproximadamente 200 vezes maior em relação à dose humana de 5 µg ajustada por peso) com 10 µg de adjuvante Matrix-M (aproximadamente 40 vezes maior em relação à dose humana de 50 µg ajustada por peso). Não houve efeitos relacionados com a vacinação na fertilidade da fêmea, na gravidez, ou no desenvolvimento embrionário-fetal ou no desenvolvimento da ninhada até o dia 21 pós-nascimento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer dos excipientes da **vacina covid-19 (recombinante)**. (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

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

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, foram relatados (vide seção Reações Adversas).

Como com todas as vacinas injetáveis, o tratamento e a supervisão médica adequada devem estar prontamente disponíveis no caso de evento anafilático após a administração da vacina. Recomenda-se observação atenta por pelo menos 15 minutos após a vacinação.

Uma dose adicional da vacina não deve ser administrada a quem já teve anafilaxia com a primeira dose da **vacina covid-19 (recombinante)**.

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

Recomenda-se uma observação atenta durante, pelo menos, 15 minutos após a vacinação. Não deve administrar-se uma segunda dose da vacina a indivíduos que apresentaram anafilaxia à primeira dose da **vacina covid-19 (recombinante)**.

Miocardite e Pericardite

Existe um risco aumentado de miocardite e pericardite após a vacinação com a **vacina covid-19 (recombinante)**. Estas condições podem desenvolver-se apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente dentro de 14 dias. Os dados disponíveis sugerem que o curso da miocardite e da pericardite após a vacinação não é diferente da miocardite ou da pericardite em geral. Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de miocardite e pericardite. Os vacinados (incluindo pais ou cuidadores) devem ser instruídos a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sintomas indicativos de miocardite ou pericardite, como dor no peito (aguda e persistente), falta de ar ou palpitações após a vacinação. O risco de miocardite e pericardite após uma terceira dose da **vacina covid-19 (recombinante)** ainda não foi estudado.

Reações relacionadas à ansiedade

Reações relacionadas à ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse podem ocorrer em associação à vacinação como uma resposta psicogênica à injeção com agulha. É importante que precauções sejam tomadas a fim de evitar lesão proveniente de desmaio.

Doenças concomitantes

Como com outras vacinas, a administração da **vacina covid-19 (recombinante)** deve ser postergada em indivíduos que estejam sofrendo de infecção aguda ou enfermidade febril aguda severa. A presença de uma infecção menor, como um resfriado e/ou febre de grau baixo não deve adiar a vacinação.

Trombocitopenia e distúrbios da coagulação

Como com outras injeções intramusculares, a **vacina covid-19 (recombinante)** deve ser administrada com cautela a indivíduos com trombocitopenia, qualquer distúrbio da coagulação ou a pessoas em terapia anticoagulante, uma vez que pode ocorrer sangramento e hematoma após uma administração intramuscular nesses indivíduos.

Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia, a segurança e a imunogenicidade da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles recebendo tratamento imunossupressor. A eficácia da **vacina covid-19 (recombinante)** pode ser inferior em indivíduos imunocomprometidos.

Duração da proteção

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

Limitações da eficácia da vacina

Tal como em qualquer vacina, é possível que a vacinação com **vacina covid-19 (recombinante)** não proteja todos os indivíduos que receberem a vacina. É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos até 7 dias após a segunda dose da vacina.

Excipientes

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Os efeitos da **vacina covid-19 (recombinante)** sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados no item 9. Reações Adversas podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Os dados disponíveis sobre a utilização da **vacina covid-19 (recombinante)** em mulheres grávidas são limitados. Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais, diretos ou indiretos, no que diz respeito à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínica). A administração da **vacina covid-19 (recombinante)** durante a gravidez apenas deve ser considerada se os potenciais benefícios superarem quaisquer potenciais riscos para a mãe e para o feto.

Lactação

Desconhece-se se **vacina covid-19 (recombinante)** é excretado no leite humano.

Fertilidade

Não se sabe se a **vacina covid-19 (recombinante)** tem impacto na fertilidade. Os estudos com animais não indicam efeitos prejudiciais, diretos ou indiretos, no que diz respeito à fertilidade feminina ou toxicidade reprodutiva (vide item 3. Características Farmacológicas).

A vacina covid-19 (recombinante) é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A coadministração da **vacina covid-19 (recombinante)** com vacinas contra Influenza inativada foi avaliada em um número limitado de participantes em um sub-estudo de um estudo clínico exploratório. Segundo o estudo, a resposta de ligação a anticorpos para SARS-CoV-2 foi mais baixa quando **vacina covid-19**

(recombinante) foi administrada concomitantemente com a vacina contra Influenza inativada. A significância clínica é desconhecida.

A administração concomitante da **vacina covid-19 (recombinante)** com outras vacinas não foi estudada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A vacina é uma suspensão injetável fornecida em frasco-ampola de vidro de 2,5 mL com rolha de borracha (5 doses).

Frasco-ampola multidose fechado

O frasco-ampola multidose fechado/não aberto deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 a 8°C). Protegido da luz. Não congelar. Não agitar.

A vacina covid-19 (recombinante) fechada demonstrou ser estável até 12 horas a 25°C.

A **vacina covid-19 (recombinante)** tem validade de 12 meses.

Frasco multidose aberto

Do ponto de vista microbiológico, após a primeira abertura (primeira punção da agulha), a vacina deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder 12 horas entre 2°C e 8°C ou 6 horas à temperatura de no máximo 25°C.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

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

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

Instruções de manuseio e administração

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

Preparação para uso

- A vacina vem pronta para uso.
- A vacina fechada deve ser conservada entre 2°C e 8°C e mantida dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Imediatamente antes da utilização, retire o frasco para injetáveis da embalagem e da refrigeração.
- Registre a data e hora do descarte no rótulo do frasco. Utilizar dentro de 12 horas após a primeira punção.

Inspeção do frasco

- Delicadamente gire o frasco multidose antes e entre cada retirada de dose. Não agite.
- Cada frasco para injetáveis multidose contém uma dispersão incolor a ligeiramente amarelada, límpida a ligeiramente opalescente, isenta de partículas visíveis.
- Inspeccione visualmente o conteúdo do frasco para partículas visíveis e/ou descolorações antes da administração. Não administre a vacina se algum deles estiver presente.

Administração da vacina

- Um transbordamento é incluído por frasco para garantir que um máximo de 5 doses (frasco de 2,5 mL) de 0,5 mL cada possam ser extraídas.
- Cada dose de 0,5 mL é retirada em uma agulha estéril e seringa estéril para ser administrada por injeção intramuscular, preferencialmente no músculo deltóide da parte superior do braço.
- Não misture a vacina na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.
- Não acumule o excesso de vacina de vários frascos.
- Armazene a vacina após a primeira punção da agulha.
- Conservar o frasco para injetáveis aberto entre 2°C e 8°C durante até 12 horas ou até no máximo 25°C durante até 6 horas após a primeira punção.

Descartar

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

Disposição

- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Indivíduos com 12 anos de idade ou mais previamente vacinados com qualquer vacina contra a COVID-19

A **vacina covid-19 (recombinante)** é administrada por via intramuscular em dose única de 0,5 mL pelo menos 2 meses após o recebimento da última dose anterior da vacina COVID-19.

Indivíduos com 12 anos de idade ou mais não vacinados anteriormente com qualquer vacina contra a COVID-19

A **vacina covid-19 (recombinante)** é administrada por via intramuscular como uma série de duas doses (0,5 mL cada) com intervalo de 3 semanas.

Indivíduos com 12 anos de idade ou mais imunocomprometidos

Para indivíduos imunocomprometidos, uma dose adicional de **vacina covid-19 (recombinante)** pode ser administrada pelo menos 2 meses após a última dose de uma vacina contra COVID-19. Doses adicionais de **vacina covid-19 (recombinante)** podem ser administradas a critério do médico, levando em consideração as circunstâncias clínicas do indivíduo. O momento das doses adicionais pode ser baseado nas circunstâncias clínicas do indivíduo.

População idosa

Nenhum ajuste de dose é necessário em indivíduos idosos ≥ 65 anos de idade.

População pediátrica

A segurança e a eficácia da **vacina covid-19 (recombinante)** em crianças menores de 12 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

População pediátrica acima de 12 anos

A segurança e imunogenicidade da vacina contra a **vacina covid-19 (recombinante)** foram estabelecidas em crianças dos 12 aos 17 anos.

Não é necessário ajuste de dose para esta faixa etária.

Modo de administração

Administrar a **vacina covid-19 (recombinante)** via intramuscular (IM), preferivelmente no músculo deltoide. Não injete a vacina por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

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

Para precauções antes da administração da vacina, vide item 5. Advertências e Precauções. Para instruções sobre o manuseamento e descarte da vacina, ver item 5. Advertências e Precauções.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo geral do perfil de segurança dos estudos clínicos:

Participantes com idade igual ou superior a 18 anos – após 2 doses da série primária

A segurança da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) foi avaliada a partir de uma análise interina de dados agrupados de 5 ensaios clínicos em andamento conduzidos na Austrália, África do Sul, Reino Unido, Estados Unidos e México. No momento da análise, um total de 49.950 participantes com 18 anos ou mais receberam pelo menos uma dose da vacina (n=30.058) ou placebo (n=19.892). No momento da vacinação, a média de idade era de 48 anos (intervalo de 18 a 95 anos). A duração média do acompanhamento foi de 70 dias após a segunda dose, com 32.993 (66%) participantes completando mais de 2 meses de acompanhamento após a segunda dose.

Dos dados agrupados de reatogenicidade, que incluem participantes com 18 anos de idade ou mais, inscritos nos dois estudos de fase 3 que receberam pelo menos uma dose da vacina (n=20.055) ou placebo (n = 10.561), as reações adversas mais frequentemente relatadas foram, sensibilidade no local da injeção (75%), dor no local da injeção (62%), fadiga (53%), mialgia (51%), dor de cabeça (50%), mal-estar (41%), artralgia (24%) e náusea ou vômito (15%). As reações adversas foram geralmente de gravidade leve a moderada com uma duração média menor ou igual a 2 dias para eventos locais e menor ou igual a 1 dia para eventos sistêmicos após a vacinação.

Adolescentes de 12 a 17 anos de idade – após série primária de duas doses

A segurança da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) em adolescentes foi avaliada em uma análise interina da parte de expansão pediátrica de um estudo Fase 3 multicêntrico, randomizado, cego ao observador, controlado por placebo (Estudo 2019nCoV-301). Dados de segurança foram coletados nos Estados Unidos, em 2.232 participantes de 12 a 17 anos de idade, com e sem evidência de infecção anterior por SARS CoV-2, que receberam pelo menos uma dose da vacina (n=1.487) e placebo (n=745).

As características demográficas foram semelhantes entre os participantes que receberam a vacina e aqueles que receberam placebo. As reações adversas mais frequentemente relatadas foram, sensibilidade no local da injeção (71%), dor no local da injeção (67%), cefaléia (63%), mialgia (57%), fadiga (54%), mal-estar (43%), náusea ou vômito (23%), artralgia (19%) e pirexia (17%). As reações adversas foram geralmente leves a gravidade moderada com duração média menor ou igual a 2 dias para eventos locais e menor ou igual a 1 dia para eventos sistêmicos após a vacinação.

Resumo do perfil de segurança após dose de reforço

Participantes com idade igual ou superior a 18 anos

A segurança e a imunogenicidade de uma dose de reforço da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) foram avaliadas em um estudo randomizado de Fase 2 controlado por placebo, estudo clínico cego para observador (Estudo 2019nCoV-101, Parte 2) conduzido em participantes com idades entre os 18 e os 84 anos. Um total de 254 participantes receberam duas doses da vacina (cepa original Wuhan) (0,5 mL com intervalo de 3 semanas) como série primária de vacinação. Um subconjunto de 104 participantes recebeu uma dose de reforço da vacina aproximadamente 6 meses após receber a segunda da série primária. As reações adversas mais frequentemente relatadas foram, sensibilidade no local da injeção (81%), fadiga (63%), dor no local da injeção (55%), dor muscular (51%), mal-estar (47%) e dor de cabeça (46%), dor nas articulações (29%) e febre (17%) com duração média de 1 a 3 dias após vacinação.

Em segundo estudo clínico em andamento de Fase 2a/b, randomizado, controlado por placebo e cego para observadores, realizado na África do Sul (Estudo 2019nCoV-501), a imunogenicidade e a segurança da dose de reforço da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) foram avaliadas em participantes saudáveis HIV negativos de 18 a 84 anos de idade (Coorte 1) e pessoas clinicamente estáveis que vivem com HIV (PLWH) de 18 a 64 anos de idade (Coorte 2). No geral, 1.898 participantes (Conjunto de Análise de Segurança) receberam uma dose de reforço da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) aproximadamente 6 meses após receberem a segunda dose da série primária de duas doses. As reações adversas solicitadas não foram coletadas após a dose de reforço.

Dados de reforço do estudo 2019nCoV-301

A segurança e imunogenicidade da dose de reforço da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) foram avaliadas em um estudo de Fase 3 em andamento, multicêntrico, randomizado, cego para observadores e controlado por placebo (Estudo 2019nCoV-301). No geral, 12.777 participantes receberam uma dose de reforço da vacina pelo menos 6 meses após a série primária de duas doses (média de 11 meses entre a conclusão da série primária e a dose de reforço). Dos 12.777 participantes que receberam uma dose de reforço, 39 participantes não receberam a vacina (cepa original Wuhan) para todas as três doses. As análises de segurança incluíram avaliação de reações adversas locais e sistêmicas relatadas dentro de 7 dias após uma dose de reforço para participantes que preencheram o diário eletrônico (n=10.137).

As reações adversas mais frequentemente relatadas foram dor/sensibilidade no local da injeção (78,5%), fadiga/mal-estar (58,2%), dor muscular (51,4%), dor de cabeça (45,4%) e dor nas articulações (26,1%).

Adolescentes de 12 a 17 anos

A segurança de uma dose de reforço da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) foi avaliada numa análise interina de um estudo de Fase 3 em curso (Estudo 2019nCoV-301). Um total de 2.122 participantes receberam duas doses da vacina (cepa original Wuhan) (0,5 mL com intervalo de 3 semanas) como série de vacinação primária. Um total de 1.499 participantes receberam uma dose de reforço aproximadamente 9 meses após

receberem a segunda dose da série primária. Um subconjunto de 220 participantes que receberam a dose de reforço foi avaliado quanto a reações adversas relatadas dentro de 7 dias após a dose de reforço (Conjunto de Análise de Segurança de Reforço Ad Hoc).

As reações adversas mais frequentemente relatadas foram, sensibilidade no local da injeção (71,6%), dor de cabeça (68,4%), fadiga (65,8%), dor (63,7%), dor muscular (61,6%), mal-estar (46,8%) e náusea/vômito (26,3%) com duração média de 1 a 2 dias após a vacinação. Não foram observadas novas preocupações de segurança entre os participantes desde o momento da administração da dose de reforço até 28 dias após a administração.

Lista tabelada de reações adversas

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

Muito comuns: $\geq 1/10$;

Comuns: $\geq 1/100$ a $< 1/10$;

Incomuns: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$;

Raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$;

Muito raras: $< 1/10.000$;

Desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 8. Reações adversas em estudos clínicos com a vacina covid-19 (recombinante) e experiência pós-autorização em indivíduos com 12 anos de idade ou mais

Classe de Sistema/Órgão	Muito comum ($\geq 1/10$)	Comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Incomuns ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muito raras $< 1/10.000$
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Dor no local de injeção ^a , sensibilidade no local de injeção ^a , fadiga ^a , mal-estar ^{a,b} , pirexia	Vermelhidão no local de injeção ^c , inchaço no local da injeção, pirexia, dor nas extremidades, mal-estar	Prurido no local da injeção, calafrios		
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia			Tonturas, sonolência	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Mialgia ^a , artralgia ^a		Dor nas extremidades, dor nas costas		
Distúrbios gastrointestinais	Náusea ou vômitos	Náusea		Prurido	
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Rash, eritema, prurido, urticária		
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático			Linfadenopatia		
Distúrbios cardíacos					Hipertensão

^a Frequências mais altas destes eventos foram observadas após a segunda dose.

^b Este termo também incluiu eventos como doença semelhante à influenza.

^c Este termo inclui tanto vermelhidão no local de injeção quanto eritema no local de injeção (comum).

Vacina covid-19 (recombinante) XBB.1.5 (vacina adaptada a Omicron)

Dados de reforço do estudo 2019nCoV-311

Parte 1

A segurança da vacina covid-19 (cepa original Wuhan), da vacina monovalente (Omicron BA.1) e da vacina bivalente (Original e Omicron BA.1) administradas como dose de reforço a indivíduos de 18 a 64 anos de

idade, anteriormente vacinados com três doses de uma vacina de mRNA contra a COVID-19 autorizada ou aprovada, foram avaliados em um estudo randomizado e cego para observadores (NCT05372588, na Austrália).

O conjunto de análise de segurança incluiu 274 participantes no grupo da vacina covid-19 (cepa original Wuhan), 286 participantes no grupo da vacina monovalente (Omicron BA.1) e 269 participantes no grupo da vacina bivalente (Original e Omicron BA.1). O tempo médio desde a última vacinação contra COVID-19 foi de 180 dias. As reações adversas locais e sistêmicas foram relatadas dentro de 7 dias após a vacinação com a vacina covid-19 (cepa original Wuhan), a vacina monovalente (Omicron BA.1) ou a vacina bivalente (Original e Omicron BA.1) utilizando um diário eletrônico.

As reações adversas mais frequentemente relatadas naqueles que receberam a vacina monovalente (Omicron BA.1) foram dor/sensibilidade no local da injeção (69,3%), fadiga/mal-estar (44,9%), dor muscular (25,1%), dor de cabeça (37,5%) e dor nas articulações (9,5%). Foi observado um perfil de segurança comparável em todos os grupos de vacinas.

Parte 2

A segurança da vacina covid-19 (cepa original Wuhan), da vacina monovalente (Omicron BA.5) e da vacina bivalente (Original e Omicron BA.5) administradas como dose de reforço a indivíduos com 18 anos de idade ou mais anteriormente vacinados com três ou mais doses de uma vacina de mRNA contra a COVID-19 autorizada ou aprovada foram avaliados em um estudo randomizado e cego para observadores (NCT05372588, Parte 2 na Austrália).

O conjunto de análise de segurança incluiu 251 participantes no grupo da vacina covid-19 (cepa original Wuhan), 254 participantes no grupo da vacina monovalente (Omicron BA.5) e 259 participantes no grupo da vacina bivalente (Original e Omicron BA.5). O tempo médio desde a última vacinação COVID-19 foi de 352,5 dias. Foram relatadas reações adversas locais e sistêmicas dentro de 7 dias após a vacinação com a vacina covid-19 (cepa original Wuhan), a vacina monovalente (Omicron BA.5) ou a vacina bivalente (Original e Omicron BA.5) usando um diário eletrônico.

As reações adversas mais frequentemente relatadas naqueles que receberam a vacina monovalente (Omicron BA.5) foram dor/sensibilidade no local da injeção (60,7%), fadiga/mal-estar (42,1%), dor muscular (23,4%), dor de cabeça (29,0%), náusea /vômitos (7,5%) e dores articulares (7,1%). Foi observado um perfil de segurança comparável em todos os grupos de vacinas.

Dose de Reforço

Além disso, a segurança de uma dose de reforço da vacina covid-19 (cepa original Wuhan) em indivíduos que completaram uma vacinação primária com outra vacina contra a COVID-19 autorizada ou aprovada (dose de reforço heteróloga) é inferida a partir do relatório de um estudo independente, multicêntrico, ensaio randomizado, controlado, de Fase 2, realizado no Reino Unido (ISRCTN 73765130). Este estudo foi realizado em adultos com 30 anos ou mais sem histórico de infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório. Um grupo de estudo (n=114 participantes; idade média de 63 anos) recebeu a vacina contra a covid-19 (cepa original Wuhan) administrada pelo menos 84 dias (média de 105 dias) após a conclusão da série primária da vacina contra a COVID-19 da Pfizer-BioNTech. As reações adversas notificadas durante 28 dias após uma dose de reforço da vacina contra a covid-19 (cepa original Wuhan) não identificaram quaisquer novas preocupações de segurança, em comparação com as reações adversas notificadas após duas doses da vacina a covid-19 (cepa original Wuhan) administradas como uma série primária.

Resumo geral do perfil de segurança dos estudos realizados na Índia:

Estudo ICMR/SII-COVOVAX

Coorte de adultos (≥ 18 anos de idade):

A vacina COVOVAX (cepa original Wuhan) foi seguro e bem tolerado no ensaio clínico de fase 2/3 na Índia. Na parte da Fase 2 (n=200), 200 adultos receberam COVOVAX ou Placebo na proporção de 3:1. Na parte da Fase 3 (n=1396), os participantes receberam COVOVAX ou Novavax SARS-CoV-2 rS Protein Nanoparticle Vaccine (vacina Novavax) na proporção de 3:1 [1046 no grupo COVOVAX (cepa Wuhan) e 350 no grupo Novavax SARS- Grupo de vacina de nanopartículas de proteína CoV-2 rS (vacina Novavax)]. Todos os 1.396 participantes receberam a primeira dose, enquanto 1.375 participantes receberam a segunda dose. A análise final incluiu dados coletados ao longo de todo o estudo (179 dias após a primeira dose).

As características demográficas foram geralmente semelhantes entre os participantes de ambos os grupos.

No geral, a incidência de reações relatadas (reações no local da injeção: dor, sensibilidade, eritema, inchaço e endurecimento; e reações sistêmicas: febre, dor de cabeça, fadiga, mal-estar, artralgia, mialgia, náusea e

vômito), eventos adversos não relatados e eventos adversos graves (SAEs) foi comparável nos grupos de estudo e controle.

Não houve eventos adversos graves (EAGs) causalmente relacionados relatados durante todo o estudo.

Tabela 9. Reações adversas a vacina COVOVAX (cepa original de Wuhan) estudo em adultos na Índia

Classe de Sistema/Órgão	Muito comum (≥1/10)	Comuns (≥1/100 e <1/10)	Incomuns (≥1/1000 e <1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muito raras <1/10.000
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Dor no local de injeção, pirexia	Sensibilidade no local da injeção, eritema no local da injeção, inchaço no local da injeção, endurecimento no local da injeção, fadiga, mal-estar	Astenia, prurido no local da injeção, calafrios	Erupção cutânea no local da injeção	
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia			Tonturas, sonolência	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Mialgia, artralgia				
Distúrbios gastrointestinais		Náusea	Vômitos		
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos				Prurido	
Distúrbios cardíacos					Hipertensão

Coorte pediátrica (≥ 12 a <18 anos de idade):

Um total de 460 crianças de ≥12 a <18 anos de idade receberam a primeira dose da vacina do estudo (346 COVOVAX e 114 Placebo) e 445 receberam a segunda dose da vacina do estudo (335 COVOVAX e 110 Placebo). As características demográficas foram geralmente semelhantes entre os participantes de ambos os grupos. COVOVAX (cepa original de Wuhan) foi bem tolerado com um perfil de segurança aceitável. Dor (37%) e sensibilidade (11,6%) foram os eventos adversos locais mais frequentemente relatados. Febre (22,5%), dor de cabeça (19,1%), fadiga (14,5%) e mal-estar (9,5%) foram os eventos adversos sistêmicos mais frequentemente relatados. Os eventos locais e sistêmicos relatados foram principalmente de gravidade leve, com duração média de 1 a 2 dias.

Tabela 10. Reações adversas a vacina COVOVAX (cepa original de Wuhan) do estudo em coorte pediátrica (≥ 12 a <18 anos de idade) na Índia.

Classe de Sistema/Órgão	Muito comum (≥1/10)	Comuns (≥1/100 e <1/10)	Incomuns (≥1/1000 e <1/100)	Raras: (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muito raras: <1/10.000
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Dor no local de injeção, sensibilidade no local da injeção, fadiga, pirexia	Eritema no local da injeção, inchaço no local da injeção, endurecimento no local da injeção, mal-estar			
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia				
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido	Mialgia, artralgia				

conjuntivo				
Distúrbios gastrointestinais		Náusea, vômitos		

Estudo COVOVAX-Dose de Reforço em adultos

Estudo contínuo de Fase 3, com observadores cegos, randomizado, controlado ativamente, em adultos com idade ≥ 18 anos na Índia que já receberam a vacinação primária contra a COVID-19 há pelo menos 6 meses (180 dias a partir da segunda dose). Um total de 186 participantes em cada grupo de estudo, no grupo Covishield Prime e no grupo Covaxin Prime, recebeu as vacinas em estudo, ou seja, COVOVAX ou Covishield [Vacina contra o Coronavírus (SARS-CoV-2) ChAdOx1 nCoV-19 (Recombinante), uma vacina vetorizada por adenovírus de chimpanzé deficiente em replicação] no grupo Covishield Prime e COVOVAX ou Covaxin [Vacina contra o Coronavírus (SARS-CoV-2) de vírus inativado de partículas inteiras] no grupo Covaxin Prime, respectivamente.

A vacina COVOVAX foi bem tolerada, apresentando um perfil de segurança aceitável como reforço heterólogo. Dor (18,5% e 21,7% nos grupos Covishield e Covaxin Prime, respectivamente) e sensibilidade (5,4% e 4,3% nos grupos Covishield e Covaxin Prime, respectivamente) foram os eventos adversos locais mais frequentemente relatados. Dor de cabeça (13%), artralgia (7,6%) e fadiga (7,6%) foram os eventos adversos sistêmicos mais frequentemente relatados no grupo Covishield Prime. Dor de cabeça (14,1%), mal-estar (13%) e fadiga (12%) foram os eventos adversos sistêmicos mais frequentemente relatados no grupo Covaxin Prime. Os eventos solicitados locais e sistêmicos foram em sua maioria de gravidade leve, com duração média de 1 a 2 dias.

Tabela 11. Reações adversas a vacina COVOVAX (cepa original de Wuhan) do estudo de reforço em adultos na Índia

Classe de Sistema/Órgão	Frequência	Reações Adversas	
		Coorte Covishield Prime	Coorte Covaxin Prime
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Muito comum ($\geq 1/10$)	Dor no local de injeção	Dor no local de injeção, fadiga, mal-estar
	Comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Sensibilidade no local da injeção, eritema no local da injeção, inchaço no local da injeção, endurecimento no local da injeção, mal-estar, fadiga, pirexia	Sensibilidade no local da injeção, eritema no local da injeção, inchaço no local da injeção, endurecimento no local da injeção, pirexia
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum ($\geq 1/10$)	Cefaleia	Cefaleia
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Mialgia, artralgia	Mialgia, artralgia
Distúrbios gastrointestinais	Comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Náusea, vômitos	Náusea, vômitos

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram relatadas durante o período pós-comercialização da vacina covid-19 (recombinante). As frequências não podem ser determinadas e, portanto, são consideradas como desconhecidas.

Tabela 12. Lista as reações adversas da experiência pós-comercialização da vacina covid-19 (recombinante).

Classe de Sistema/Órgão	Frequência	Reações Adversas
Distúrbios do sistema nervoso	Desconhecidas	Parestesia e hipoestesia
Sistema imunológico	Desconhecidas	Anafilaxia
Distúrbios cardiovasculares	Desconhecidas	Miocardite e pericardite
Distúrbios do ouvido e labirinto	Desconhecidas	Zumbido

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

III - DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.8575.0001

Produzido por:

SERUM INSTITUTE OF INDIA PVT. LTD.
Pune – Índia

Registrado por:

ZALIKA FARMACÊUTICA LTDA
Rua Chopin, 33, Chácaras Reunidas Santa Terezinha
Contagem - MG
CNPJ: 29.536.205/0001-78

Importado e Comercializado por:

Hope Pharma Ltda
Embu das Artes - SP

SAC: 0800 719 2837

Uso sob prescrição

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 18/04/2024.