

▼ 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

Vaxzevria™ suspensão injetável
Vacina contra a COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinante])

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Frascos para injetáveis multidose que contém 8 doses ou 10 doses de 0,5 ml por frasco para injetáveis (ver secção 6.5).

Uma dose (0,5 ml) contém:

Adenovírus de Chimpanzé que codifica a glicoproteína S (*Spike*) (ChAdOx1-S)* do vírus SARS-CoV-2, não menos do que $2,5 \times 10^8$ unidades infecciosas (U Inf.)

*Produzido em células 293 de rim embrionário humano (HEK) modificadas geneticamente e por tecnologia de ADN recombinante.

Esta vacina contém organismos geneticamente modificados (OGMs).

Excipiente com efeito conhecido

Cada dose (0,5 ml) contém aproximadamente 2 mg de etanol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável (injetável).

A suspensão é incolor a ligeiramente castanha, límpida a ligeiramente opaca com um pH de 6,6.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vaxzevria é indicada para a imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2, em indivíduos com idade igual ou superior a 18 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 18 anos

O esquema de vacinação primário de Vaxzevria consiste em duas doses separadas de 0,5 ml cada. A segunda dose deve ser administrada entre 4 a 12 semanas (28 a 84 dias) após a primeira dose (ver secção 5.1).

Pode ser administrada uma dose de reforço (terceira dose) de 0,5 ml a indivíduos que completaram o esquema de vacinação primário com Vaxzevria ou uma vacina de RNA mensageiro (mRNA) contra a

COVID-19 (ver secções 4.8 e 5.1). A terceira dose deve ser administrada pelo menos 3 meses após completado o esquema de vacinação primário.

População idosa

Não é necessário ajuste da dose. Ver também secção 5.1.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Vaxzevria em crianças e adolescentes (menos de 18 anos de idade) não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Vaxzevria é apenas para injeção intramuscular, preferencialmente no músculo deltoide do braço.

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

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

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

Para instruções de manuseamento e eliminação, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

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

Indivíduos que apresentaram síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) após a vacinação com Vaxzevria (ver secção 4.4).

Indivíduos que sofreram anteriormente episódios de síndrome de transudação capilar (ver também secção 4.4)

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 da vacina administrada devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados acontecimentos de anafilaxia. Deve estar imediatamente disponível tratamento médico e supervisão na eventualidade de um acontecimento anafilático após a administração da vacina. Recomenda-se observação atenta durante pelo menos 15 minutos após a vacinação. Não deve ser administrada uma dose adicional da vacina aos indivíduos que apresentaram anafilaxia a uma dose anterior de Vaxzevria.

Reações relacionadas com ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reação vasovagal (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas com stress, em associação à vacinação como uma resposta psicogénica à injeção da agulha.

É importante que sejam tomadas precauções para evitar lesões causadas por desmaio.

Doença concomitante

A vacinação deve ser adiada em indivíduos que apresentem uma doença febril aguda grave ou infeção

aguda. No entanto, a presença de uma infecção ligeira, e/ou febre de baixa intensidade, não deve atrasar a vacinação.

Coagulopatias

- **Síndrome de trombose com trombocitopenia:** Foi observada muito raramente síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS), em alguns casos acompanhada de hemorragias, após a vacinação com Vaxzevria. Inclui casos graves que se apresentam como tromboses venosas, incluindo locais involuáres tais como trombose dos seios venosos cerebrais, trombose da veia esplâncica, bem como trombose arterial, concomitante com trombocitopenia. Alguns casos tiveram um resultado fatal. A maioria destes casos ocorreu dentro das primeiras três semanas após a vacinação. As taxas de notificação após a segunda dose são menores em comparação com após a primeira dose. Ver também secção 4.3.
A TTS requer gestão clínica especializada. Os profissionais de saúde devem consultar as normas orientadoras aplicáveis e/ou consultar especialistas (p.ex. hematologistas, especialistas na coagulação) para diagnosticar e tratar esta condição.
- **Trombose venosa e do seio cerebrovascular:** Foram observados muito raramente acontecimentos de trombose venosa e do seio cerebrovascular sem trombocitopenia após a vacinação com Vaxzevria. Alguns casos tiveram um resultado fatal. A maioria destes casos ocorreu dentro das primeiras quatro semanas após a vacinação. Esta informação deve ser considerada para indivíduos com risco aumentado de trombose venosa e do seio cerebrovascular. Estes acontecimentos podem exigir abordagens de tratamento diferentes de TTS e os profissionais de saúde devem consultar as orientações aplicáveis.
- **Trombocitopenia:** Foram notificados casos de trombocitopenia, incluindo trombocitopenia imune (PTI), após a vacinação com Vaxzevria, geralmente nas primeiras quatro semanas após a vacinação. Muito raramente, estes apresentavam níveis muito baixos de plaquetas (<20 000 por μ l) e/ou estavam associados a hemorragia. Alguns desses casos ocorreram em indivíduos com história de trombocitopenia imune. Foram notificados casos com desfecho fatal. Em indivíduos com antecedentes de distúrbios trombocitopénicos, tal como a trombocitopenia imune, deve ser considerado o risco de desenvolvimento de níveis baixos de plaquetas antes da administração da vacina, sendo recomendada a monitorização das plaquetas após a vacinação.

Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de tromboembolismo e/ou trombocitopenia. Os vacinados devem ser instruídos a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sintomas como falta de ar, dor torácica, tumefação das pernas, dor nas pernas, dor abdominal persistente após a vacinação. Além disso, qualquer pessoa com sintomas neurológicos incluindo cefaleias intensas ou persistentes, visão turva, confusão ou convulsões após a vacinação, ou quem experienciar hemorragias espontâneas, contusão na pele (petéquia) além do local onde a injeção é administrada após alguns dias, deve procurar atendimento médico imediato.

Os indivíduos diagnosticados com trombocitopenia dentro das três semanas após a vacinação com Vaxzevria, devem ser ativamente avaliados para sinais de trombose. Da mesma forma, os indivíduos que apresentam trombose dentro das três semanas após a vacinação devem ser avaliados para a trombocitopenia.

Risco de hemorragias com administração intramuscular

Tal como acontece com outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos que estão a receber tratamento anticoagulante ou que apresentem trombocitopenia, ou qualquer perturbação da coagulação (tal como hemofilia), uma vez que podem ocorrer hemorragias ou hematomas após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Síndrome de transudação capilar

Foram notificados casos muito raros de síndrome de transudação capilar (STC) nos primeiros dias após a vacinação com Vaxzevria. Em alguns casos, havia antecedentes de STC. Foi notificado um caso com desfecho fatal. A STC é uma doença rara caracterizada por episódios agudos de edema que afetam principalmente os membros, hipotensão, hemoconcentração e hipoalbuminemia. Os doentes

com um episódio agudo de STC após a vacinação necessitam de atenção e tratamento imediatos. Normalmente, é necessária terapia de suporte intensiva. Os indivíduos com antecedentes conhecidos de STC não devem ser vacinados com esta vacina. Ver também a secção 4.3.

Acontecimentos neurológicos

Foram notificadas muito raramente síndrome de Guillain-Barré (SGB) e mielite transversa (MT) após a vacinação com Vaxzevria. Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de SGB e MT para garantir o diagnóstico correto, a fim de iniciar cuidados de suporte e tratamento adequados e para excluir outras causas.

Risco de acontecimentos muito raros após uma dose de reforço

Ainda não foi caracterizado o risco de acontecimentos muito raros (como coagulopatias, incluindo síndrome de trombose com trombocitopenia, CLS, SGB e TM) após uma dose de reforço de Vaxzevria.

Indivíduos imunocomprometidos

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

Duração da proteção

Desconhece-se a duração da proteção proporcionada pela vacina pois ainda está a ser determinada em estudos clínicos que se encontram a decorrer.

Limitações da eficácia da vacina

A proteção começa aproximadamente 3 semanas após a primeira dose de Vaxzevria. Os indivíduos podem não estar totalmente protegidos até 15 dias após a segunda dose ser administrada. Tal como todas as vacinas, a vacinação com Vaxzevria pode não proteger todos os vacinados (ver secção 5.1).

Excipientes

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose de 0,5 ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Etanol

Este medicamento contém 2 mg de álcool (etanol) por dose de 0,5 ml. A pequena quantidade de álcool presente neste medicamento não terá efeitos perceptíveis.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A experiência sobre a utilização de Vaxzevria em mulheres grávidas, é limitada.

Os estudos com animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

A administração de Vaxzevria durante a gravidez deve apenas ser considerada quando os potenciais benefícios da vacinação superam quaisquer potenciais riscos para a mãe e feto.

Amamentação

Desconhece-se se Vaxzevria é excretada no leite humano.

Em estudos com animais, foi observada transferência lactacional de anticorpos S anti-SARS-CoV-2 de ratos fêmeas maternas para filhotes (ver secção 5.3).

Fertilidade

Estudos com animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vaxzevria sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, algumas das reações adversas mencionadas na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Esquema de vacinação primário

A segurança global de Vaxzevria baseia-se numa análise de dados agrupados de quatro estudos clínicos de fase I/II, II/III e III realizados no Reino Unido, Brasil e África do Sul, e de dados de um estudo clínico de fase III adicional realizado nos Estados Unidos, Perú e Chile. No momento da análise, um total de 56.124 participantes ≥ 18 anos de idade foram aleatorizados, e destes 33.869 receberam pelo menos uma dose de Vaxzevria e 31.217 receberam duas doses.

As reações adversas mais frequentemente notificadas são sensibilidade no local de injeção (68%), dor no local de injeção (58%), cefaleias (53%), fadiga (53%), mialgia (44%), mal-estar geral (44%), pirexia (inclui febrícula [33%] e febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ [8%]), arrepios (32%), artralgia (27%) e náuseas (22%). A maioria destas reações adversas foram de gravidade ligeira a moderada e geralmente resolvidas dentro de alguns dias após a vacinação.

Foram notificados na fase pós-comercialização casos muito raros de síndrome de trombose com trombocitopenia dentro das três primeiras semanas após a vacinação (ver secção 4.4).

Após a vacinação com Vaxzevria, os vacinados podem experienciar múltiplas reações adversas a ocorrer ao mesmo tempo (por exemplo, mialgia/artralgia, cefaleias, arrepios, pirexia e mal-estar geral).

Quando comparado com a primeira dose, as reações adversas notificadas após a segunda dose foram mais ligeiras e menos frequentes.

A reatogenicidade foi geralmente mais ligeira e notificada com menos frequência na população de adultos com mais idade (≥ 65 anos).

O perfil de segurança foi consistente entre os participantes com ou sem evidência prévia de infeção pelo vírus SARS-CoV-2 no início do estudo.

Dose de reforço (terceira dose)

O perfil de segurança observado em indivíduos que receberam uma dose de reforço (terceira dose) foi consistente com o perfil de segurança conhecido de Vaxzevria. Não foram identificadas novas preocupações de segurança, em indivíduos a receber uma dose de reforço de Vaxzevria, em comparação com reações adversas notificadas para o esquema de vacinação primário com Vaxzevria.

Dose de reforço (terceira dose) após vacinação primária com Vaxzevria

No estudo D7220C00001, 367 participantes que tinham recebido anteriormente um esquema de vacinação primário de 2 doses com Vaxzevria receberam uma dose única de reforço (terceira dose) de Vaxzevria. A mediana de tempo entre a segunda dose e a dose de reforço foi de 8,6 meses (263 dias).

As reações adversas mais frequentemente notificadas em participantes vacinados previamente com Vaxzevria foram sensibilidade no local de injeção (54%), fadiga (43%), dor no local de injeção (38%), cefaleias (34%), mialgia (23%) e mal-estar geral (22%). A maioria destas reações adversas foram de gravidade ligeira a moderada e geralmente resolvidas dentro de alguns dias após a vacinação.

Dose de reforço (terceira dose) após vacinação primária com uma vacina de mRNA contra a COVID-19

No estudo D7220C00001, 322 participantes que tinham recebido anteriormente um esquema de vacinação primário de 2 doses com uma vacina de mRNA contra a COVID-19 receberam uma dose única de reforço (terceira dose) de Vaxzevria. A mediana de tempo entre a segunda dose e a dose de reforço foi de 3,9 meses (119 dias).

As reações adversas mais frequentemente notificadas em participantes vacinados previamente com mRNA foram sensibilidade no local de injeção (71%), fadiga (58%), cefaleias (52%), dor no local de injeção (50%), mialgia (47%), mal-estar geral (42%), arripios (31%) e náuseas (21%). A maioria destas reações adversas foram de gravidade ligeira a moderada e geralmente resolvidas dentro de alguns dias após a vacinação.

Lista tabelada de reações adversas

O perfil de segurança apresentado abaixo baseia-se numa análise de dados de cinco estudos clínicos que incluíram participantes ≥ 18 anos (dados agrupados de quatro estudos clínicos realizados no Reino Unido, Brasil e África do Sul, e dados de um estudo clínico realizado nos Estados Unidos, Perú e Chile) e de dados da experiência pós-autorização.

As reações adversas a medicamentos (RAMs) estão listadas de acordo com a Classe de Sistema de Órgãos (CSO) segundo a base de dados MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). As frequências de ocorrência de reações adversas são definidas como: 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 ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis); dentro de cada CSO, os termos preferenciais são apresentados por frequência decrescente e em seguida por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1. Reações adversas medicamentosas

CSO do MedDRA	Frequência	Reações Adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Trombocitopenia ^a
	Pouco frequentes	Linfadenopatia
	Desconhecido	Trombocitopenia imune ^b
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido	Anafilaxia Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Apetite diminuído
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias ^c

CSO do MedDRA	Frequência	Reações Adversas
	Pouco frequentes	Tonturas Sonolência Letargia Parestesia Hipostesia
	Raros	Paralisia facial ^d
	Muito raros	Síndrome de Guillain-Barré
	Desconhecido	Mielite transversa
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Acúfenos
Vasculopatias	Muito raros	Síndrome de trombose com trombocitopenia ^e
	Desconhecido	Síndrome de transudação capilar Trombose venosa e do seio cerebrovascular ^b
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas
	Frequentes	Vômitos Diarreia
	Pouco frequentes	Dor abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Hiperidrose Prurido Erupção cutânea Urticária
	Desconhecido	Angioedema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Mialgia Artralgia
	Frequentes	Dor na extremidade
	Pouco frequentes	Espasmos musculares
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Sensibilidade, dor, calor, prurido, equimose no local de injeção ^f Fadiga Mal-estar geral Febrícula Arrepios
	Frequentes	Tumefação, eritema no local de injeção Febre ^g Estado gripal Astenia

^a Em estudos clínicos, foi notificada frequentemente trombocitopenia ligeira transitória (ver secção 4.4).

^b Foram notificados casos pós-comercialização (ver também a secção 4.4).

^c Cefaleias incluem enxaqueca (pouco frequentes).

^d Com base em dados do estudo clínico realizado nos Estados Unidos, Perú e Chile. Durante o período de acompanhamento de segurança até 05 de março de 2021, foi notificada paralisia facial (ou paralisia) por cinco participantes no grupo Vaxzevria. O início foi 8 e 15 dias após a primeira dose e 4, 17 e 25 dias após a segunda dose. Todos os acontecimentos foram notificados como não graves. Nenhum caso de paralisia facial foi notificado no grupo placebo.

^e Foram notificados casos graves e muito raros de síndrome de trombose com trombocitopenia na fase pós-comercialização. Estes incluem tromboses venosas tais como trombose dos seios venosos cerebrais, trombose da veia esplâncnica, bem como trombose arterial (ver secção 4.4).

^f Equimose no local de injeção inclui hematoma no local de injeção (pouco frequentes).

^g Febre medida $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

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:

Portugal

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> e incluam o número de lote/Lot se disponível.

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe tratamento específico para uma sobredosagem com Vaxzevria. Em caso de sobredosagem, o indivíduo deve ser monitorizado e receber tratamento sintomático, conforme apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

Vaxzevria é uma vacina monovalente composta por um único vetor recombinante, de adenovírus de chimpanzé não replicante (ChAdOx1) que codifica a glicoproteína S do vírus SARS-CoV-2. Na vacina, o imunogenio S do vírus SARS-CoV-2 é expresso na conformação trimérica pré-fusão; a sequência de codificação não foi modificada para estabilizar a proteína-S expressa na conformação pré-fusão. Após a administração, a glicoproteína S do vírus SARS-CoV-2 é expressa localmente estimulando anticorpos neutralizantes e respostas imunitárias celulares, o que pode contribuir para a proteção contra a COVID-19.

Eficácia clínica

Análise de dados do Estudo D8110C00001

A eficácia clínica de Vaxzevria foi avaliada com base numa análise de dados do Estudo D8110C00001: um estudo de fase III, aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação realizado nos Estados Unidos, Perú e Chile. O estudo excluiu participantes com doenças cardiovasculares, gastrointestinais, hepáticas, renais, endócrinas/metabólicas e doenças neurológicas graves e/ou não controladas; bem como aqueles com imunossupressão grave, mulheres grávidas e participantes com uma história conhecida de infeção pelo vírus SARS-CoV-2. Está previsto que todos os participantes sejam acompanhados durante 12 meses, para avaliações de eficácia contra a doença COVID-19.

Os participantes com ≥ 18 anos de idade receberam duas doses (5×10^{10} partículas virais por dose correspondendo a não menos do que $2,5 \times 10^8$ unidades infecciosas) de Vaxzevria (N=17.662) ou placebo salino (N=8.550) administrados através de injeção intramuscular no Dia 1 e Dia 29 (-3 a +7

dias). O intervalo mediano da dose foi de 29 dias e a maioria dos participantes (95,7% e 95,3% para Vaxzevria e placebo, respetivamente) recebeu a segunda dose ≥ 26 a ≤ 36 dias após a dose 1.

Os dados demográficos do início do estudo foram bem equilibrados entre os grupos de Vaxzevria e placebo. Dos participantes que receberam Vaxzevria 79,1% tinham 18 a 64 anos (com 20,9% com 65 anos ou mais) e 43,8% dos indivíduos eram do sexo feminino. Dos que foram aleatorizados, 79,3% eram caucasianos, 7,9% eram negros, 4,2% eram asiáticos, 4,2% eram indígenas americanos ou nativos do Alasca. Um total de 10.376 (58,8%) participantes tinham pelo menos uma comorbilidade pré-existente, definida como: doença renal crónica, doença pulmonar obstrutiva crónica, diminuição da saúde imunológica devido a um transplante de órgão sólido, história de obesidade (IMC > 30), doenças cardíacas graves, doença de células falciformes, diabetes tipo 1 ou 2, asma, demência, doenças cerebrovasculares, fibrose quística, hipertensão, doença hepática, fibrose pulmonar, talassemia ou história de tabagismo. No momento da análise, o tempo mediano de acompanhamento pós-dose 2 foi de 61 dias.

A determinação final dos casos de COVID-19 foi feita por um comité de adjudicação. A eficácia global da vacina e a eficácia por grupos de idade chave são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Eficácia de Vaxzevria contra a doença sintomática por COVID-19 no Estudo D8110C00001

	Vaxzevria			Placebo			Eficácia da vacina % (IC 95%) ^b
	N	Número de casos de COVID-19 ^a , n (%)	Taxa de incidência de COVID-19 por 1.000 pessoas-ano	N	Número de casos de COVID-19 ^a , n (%)	Taxa de incidência de COVID-19 por 1.000 pessoas-ano	
Global (idade ≥ 18 anos)	17.662	73 (0,4)	35,69	8.550	130 (1,5)	137,23	74,0 (65,3; 80,5)
Idade 18 a 64 anos	13.966	68 (0,5)	40,47	6.738	116 (1,7)	148,99	72,8 (63,4; 79,9)
Idade ≥ 65 anos	3.696	5 (0,1)	13,69	1.812	14 (0,8)	82,98	83,5 (54,2; 94,1)

N = Número de indivíduos incluídos em cada grupo; n = Número de indivíduos com um acontecimento confirmado; IC = Intervalo de Confiança;

^a COVID-19 sintomática que requer Reação em Cadeia da Transcriptase Reversa-Polimerase (RT-PCR) positiva e pelo menos 1 sinal ou sintoma respiratório, ou pelo menos 2 outros sinais ou sintomas sistémicos, conforme definido no protocolo.

^b Os intervalos de confiança não foram ajustados para multiplicidade.

A doença sintomática por COVID-19 grave ou crítica foi avaliada como um *endpoint* secundário. Entre todos os indivíduos no grupo *per* protocolo, não foi notificado nenhum caso de COVID-19 sintomático grave ou crítico no grupo da vacina em comparação com 8 casos notificados no grupo placebo. Houve 9 casos hospitalizados, os 8 casos que foram declarados como COVID-19 sintomático grave ou crítico e um caso adicional no grupo da vacina. A maioria dos casos de COVID-19 sintomático grave ou crítico preencheram apenas o critério de saturação de oxigénio (SpO₂) para doença grave ($\leq 93\%$ em ar ambiente).

Em indivíduos com ou sem evidência prévia de infeção por SARS-CoV-2, a eficácia da vacina de Vaxzevria (≥ 15 dias pós dose 2) foi de 73,7% (IC 95%: 63,1; 80,1); 76 (0,4%) vs 135 (1,5%) casos de COVID-19 para Vaxzevria (N=18.563) e placebo (N = 9.031), respetivamente.

Os participantes com uma ou mais comorbilidades que receberam Vaxzevria (≥ 15 dias pós dose 2) tiveram uma eficácia de 75,2% (IC 95%: 64,2; 82,9) e os participantes sem comorbilidades tiveram uma eficácia da vacina de 71,8% (IC 95%: 55,5; 82,1).

Na análise de acompanhamento aos 6 meses, foram efetuadas análises de eficácia atualizadas com casos adicionais confirmados de COVID-19 acumulados durante o acompanhamento em ocultação controlado com placebo, com uma mediana de acompanhamento de 78 dias nos participantes que receberam Vaxzevria e 71 dias nos participantes que receberam placebo. A eficácia global da vacina contra a doença sintomática por COVID-19 foi de 67,0% (IC 95%: 58,9; 73,5) com 141 (0,8%) casos de COVID-19 notificados em participantes que tinham recebido duas doses de Vaxzevria (N=17.617) e 184 (2,2%) casos notificados em participantes que tinham recebido placebo (N=8.528). Nos participantes com idades entre 18 e 64 anos houve 135 (1,0%) casos no grupo Vaxzevria (N=13.921) *versus* 165 (2,5%) casos no grupo placebo (N=6.712), o que corresponde a uma eficácia da vacina de 64,8% (IC 95%: 55,7; 71,9). Nos participantes ≥ 65 anos, a eficácia da vacina foi de 86,3% (IC 95%: 65,8; 94,6) com 6 (0,2%) casos no grupo Vaxzevria (N=3.696) *versus* 19 (1,1%) casos no grupo placebo (N=1.816).

Análise de dados agrupados de COV002 e COV003

A eficácia clínica de Vaxzevria foi avaliada com base na análise de dados agrupados de dois estudos clínicos aleatorizados, em ocultação e controlados a decorrer: um estudo de fase II/III, COV002, em adultos ≥ 18 anos de idade (incluindo idosos) no Reino Unido; e um estudo de fase III, COV003, em adultos ≥ 18 anos de idade (incluindo idosos) no Brasil. Os estudos excluíram participantes com doenças cardiovasculares, gastrointestinais, hepáticas, renais, endócrinas/metabólicas e doenças neurológicas graves e/ou não controladas; bem como aqueles com imunossupressão grave, mulheres grávidas e participantes com uma história conhecida de infeção pelo vírus SARS-CoV-2. As vacinas contra a gripe podem ser administradas 7 dias antes ou depois de qualquer dose de Vaxzevria. Está previsto que todos os participantes sejam acompanhados durante 12 meses, para avaliações de segurança e eficácia contra a doença COVID-19.

Na análise agrupada de eficácia, os participantes com ≥ 18 anos de idade receberam duas doses (5×10^{10} partículas virais por dose correspondendo a não menos do que $2,5 \times 10^8$ unidades infecciosas) de Vaxzevria (N=6.106) ou controlo (vacina meningocócica ou salina) (N=6.090) administrada através de injeção IM.

Devido a restrições logísticas, o intervalo entre a dose 1 e a dose 2 variou de 3 a 23 semanas (21 a 159 dias), com 86,1% dos participantes a receber duas doses dentro do intervalo de 4 a 12 semanas (28 a 84 dias).

Os dados demográficos do início do estudo foram bem equilibrados entre os grupos de Vaxzevria e de controlo. Na análise agrupada, entre os participantes que receberam Vaxzevria com um intervalo de dose entre 4 e 12 semanas, 87,0% dos participantes tinham 18 a 64 anos (13,0% com 65 anos ou mais e 2,8% com 75 anos ou mais); 55,1% dos indivíduos eram do sexo feminino; 76,2% eram caucasianos, 6,4% eram negros e 3,4% eram asiáticos. Um total de 2.068 (39,3%) participantes tinham pelo menos uma comorbilidade pré-existente (definida como um IMC ≥ 30 kg/m², doença cardiovascular, doença respiratória ou diabetes). No momento da análise, o tempo mediano de acompanhamento pós-dose 2 foi de 78 dias.

A determinação final dos casos de COVID-19 foi feita por um comité de adjudicação, que também atribuiu a gravidade da doença de acordo com a escala de progressão clínica da OMS. Um total de 218 participantes teve COVID-19 confirmado virologicamente pelo vírus SARS-CoV-2 ocorrendo ≥ 15 dias após a segunda dose, com pelo menos um sintoma da COVID-19 (febre objetiva (definida como $\geq 37,8^\circ\text{C}$), tosse, falta de ar, anosmia ou ageusia) e não apresentavam evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2. Vaxzevria diminuiu significativamente a incidência da COVID-19 em comparação com o controlo (ver Tabela 3).

Tabela 3. Eficácia de Vaxzevria contra a COVID-19 de COV002 e COV003^{aa}

População	Vaxzevria		Controlo		Eficácia da vacina % (IC 95%) ^b
	N	Número de casos de COVID-19, n (%)	N	Número de casos de COVID-19, n (%)	
Regime de registo					
4 – 12 semanas (28 a 84 dias)	5.258	64 (1,2)	5.210	154 (3,0)	59,5 (45,8; 69,7)

N = Número de indivíduos incluídos em cada grupo; n = Número de indivíduos com um acontecimento confirmado; IC = Intervalo de Confiança;

^a O parâmetro de avaliação de eficácia foi baseado em casos confirmados de COVID-19 em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos que eram seronegativos no início do estudo, que tinham recebido duas doses e estavam em estudo ≥ 15 dias após a segunda dose.

^b IC não ajustado para multiplicidade.

A eficácia da vacina foi de 62,6% (IC 95%: 50,9; 71,5) nos participantes que receberam duas doses recomendadas com qualquer intervalo de dose (variando de 3 a 23 semanas), numa análise pré-específica.

Em relação às hospitalizações por COVID-19 (Classificação de gravidade da OMS ≥ 4) houve 0 (0,0%; N=5.258) casos de hospitalização por COVID-19 nos participantes que receberam duas doses de Vaxzevria (≥ 15 dias após a dose 2) em comparação com 8 (0,2%; N=5.210) para controlo, incluindo um caso grave (Classificação de gravidade da OMS ≥ 6), notificado para controlo. Em todos os participantes que receberam pelo menos uma dose, a partir dos 22 dias após a dose 1, houve 0 (0,0%, N=8.032) casos de hospitalização por COVID-19 nos participantes que receberam Vaxzevria, em comparação com 14 (0,2%, N=8.026), incluindo uma fatalidade, notificados para o controlo.

Os participantes que apresentaram uma ou mais comorbilidades tiveram uma eficácia da vacina de 58,3% (IC 95%: 33,6; 73,9); 25 (1,2%) vs 60 (2,9%) casos de COVID-19 para Vaxzevria (N=2.068) e controlo (N=2.040), respetivamente; o que foi semelhante à eficácia da vacina observada na população global.

As evidências mostram que a proteção começa aproximadamente 3 semanas após a primeira dose da vacina. Uma segunda dose deve ser administrada num intervalo de 4 a 12 semanas após a primeira dose (ver secção 4.4).

Imunogenicidade após dose de reforço

Estudo D7220C00001, imunogenicidade de uma dose de reforço (terceira dose) após vacinação primária com Vaxzevria ou uma vacina de mRNA contra a COVID-19

D7220C00001 é um estudo de fase II/III parcialmente em dupla ocultação, com controlo ativo, no qual 367 participantes ≥ 30 anos vacinados previamente com Vaxzevria e 322 participantes ≥ 30 anos vacinados previamente com uma vacina de mRNA receberam uma dose de reforço única de Vaxzevria pelo menos 90 dias após receber a segunda dose do esquema de vacinação primário. A imunogenicidade foi avaliada em 342 participantes vacinados previamente com Vaxzevria e 294 participantes previamente vacinados com uma vacina de mRNA, todos seronegativos no início do estudo.

A eficácia de Vaxzevria administrada como uma dose única de reforço em participantes vacinados previamente com Vaxzevria foi demonstrada pela avaliação da não inferioridade da resposta imune dos títulos de anticorpos pseudoneutralizantes contra a estirpe de referência em comparação com aquela induzida por um esquema de vacinação primário de 2 doses num subconjunto de participantes correspondentes no estudo D8110C00001.

A não inferioridade da razão GMT foi demonstrada ao comparar os títulos de anticorpos pseudoneutralizantes 28 dias após a dose de reforço com os títulos 28 dias após o esquema de vacinação primário (ver Tabela 4).

Tabela 4. Títulos de anticorpos neutralizantes contra a estirpe de referência após a dosagem de reforço com Vaxzevria em participantes previamente vacinados com Vaxzevria

	28 dias após o esquema de vacinação primário com Vaxzevria ^a	28 dias após dose de reforço	Razão GMT ^b	Atingido o objetivo de não inferioridade (S/N)
n	508	327	327/508	
GMT ^c	242,80	248,89	1,03	Y ^d
(IC 95%)	(224,82; 262,23)	(229,53; 269,89)	(0,92; 1,15)	

n = Número de indivíduos em análise; GMT = Título médio geométrico de anticorpo neutralizante; IC = Intervalo de confiança; Razão GMT = Razão do título médio geométrico

^a. Com base em análises de um grupo correspondente de participantes no estudo D8110C00001.

^b. GMT 28 dias após a dose de reforço para GMT 28 dias após a segunda dose do esquema de vacinação primário.

^c. Os resultados notificados foram ajustados utilizando um modelo ANCOVA, incluindo termos de efeito fixo para janela de visita, tempo desde a vacinação anterior (para reforço), comorbilidades iniciais, sexo, idade e um efeito aleatório do sujeito.

^d. A não inferioridade foi demonstrada se o limite inferior de IC 95% bilateral da razão GMT do grupo comparador e do grupo de referência for >0,67.

Vaxzevria também se mostrou eficaz na indução de respostas de anticorpos em participantes que tinham recebido previamente a vacinação primária com uma vacina de mRNA. Nestes participantes, uma dose única de reforço de Vaxzevria resultou em respostas humorais aumentadas, com aumento da dobra média geométrica (GMFR) de 3,77 (IC 95%: 3,26; 4,37) em títulos de anticorpos neutralizantes contra a estirpe de referência desde o pré-reforço até 28 dias após a dose de reforço.

População idosa

O estudo D8110C00001 avaliou a eficácia de Vaxzevria em 5.508 indivíduos ≥65 anos de idade; 3.696 que receberam Vaxzevria e 1.812 que receberam placebo. A eficácia de Vaxzevria foi consistente entre indivíduos idosos (≥65 anos) e adultos mais jovens (18-64 anos).

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Num estudo de toxicidade de dose repetida em ratos, a administração IM de Vaxzevria foi bem tolerada. Foi observada inflamação de células mistas e/ou mononucleares não adversas, nos tecidos subcutâneos e músculo esquelético dos locais de administração e no nervo ciático adjacente, consistente com os resultados antecipados após a injeção de vacinas por IM. Não houve resultados nos locais de administração ou nervos ciáticos no final do período de recuperação, indicando recuperação completa da inflamação relacionada com Vaxzevria.

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade nem de carcinogenicidade. Não se espera que os componentes da vacina tenham potencial genotóxico.

Toxicidade reprodutiva

Num estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, Vaxzevria não induziu toxicidade materna ou de desenvolvimento após exposição materna durante os períodos de pré-acasalamento, gestação ou lactação. Neste estudo, os anticorpos maternos da glicoproteína-S anti-SARS-CoV-2 detetáveis produzidos pela vacina foram transferidos para os fetos e filhotes, indicando transferência placentária e lactacional, respetivamente. Não existem dados disponíveis de Vaxzevria sobre a excreção da vacina no leite.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-Histidina
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado
Cloreto de magnésio hexa-hidratado
Polissorbato 80 (E 433)
Etanol
Sacarose
Cloreto de sódio
Edetato dissódico (di-hidratado)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

9 meses quando conservado no frigorífico (2°C – 8°C)

A informação que se segue destina-se a orientar os profissionais de saúde apenas no caso de uma variação de temperatura temporária imprevista. Não é uma condição recomendada de conservação ou de transporte.

O prazo de validade dos frascos para injetáveis fechados inclui as seguintes variações imprevistas de conservação refrigerada (2°C – 8°C) por um período único de:

- 12 horas até 30°C
- 72 horas até -3°C

Os frascos para injetáveis fechados têm que voltar a ser colocados em conservação refrigerada (2°C – 8°C) após uma variação de temperatura.

A ocorrência de uma variação de temperatura para frascos para injetáveis fechados não afeta a forma como os frascos para injetáveis devem ser conservados após a primeira abertura (primeira punção do frasco para injetáveis).

Frasco para injetáveis aberto

Foi demonstrada estabilidade química e física durante 6 horas quando conservado a temperaturas até 30°C e durante 48 horas quando conservado no frigorífico (2°C – 8°C). Após este tempo, o frasco para injetáveis tem de ser eliminado. Não voltar a colocar no frigorífico após conservação fora do frigorífico.

Em alternativa, um frasco para injetáveis aberto pode ser conservado no frigorífico (2°C – 8°C) durante um máximo de 48 horas se for imediatamente colocado no frigorífico após cada punção.

Do ponto de vista microbiológico, após a primeira abertura, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Se a vacina não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

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

Para condições de conservação do medicamento após a primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis multidose

Frasco para injetáveis de 8 doses

4 ml de suspensão num frasco para injetáveis de 8 doses (vidro transparente tipo I) com rolha (elastomérica com selo de alumínio). Cada frasco para injetáveis contém 8 doses de 0,5 ml. Apresentações de 10 frascos para injetáveis multidose.

Frasco para injetáveis de 10 doses

5 ml de suspensão num frasco para injetáveis de 10 doses (vidro transparente tipo I) com rolha (elastomérica com selo de alumínio). Cada frasco para injetáveis contém 10 doses de 0,5 ml. Apresentações de 10 frascos para injetáveis multidose.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento e administração

A vacina deve ser preparada por um profissional de saúde utilizando técnica assética para assegurar a esterilidade de cada dose.

Não utilize esta vacina após o prazo de validade impresso no rótulo após EXP.

O frasco para injetáveis multidose fechado deve ser conservado no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

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

A vacina deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração. Vaxzevria é uma suspensão incolor a ligeiramente castanha, límpida a ligeiramente opaca. Rejeitar o frasco para injetáveis se a suspensão estiver descolorada ou se forem observadas partículas visíveis. Não agitar. Não diluir a suspensão.

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

Cada dose de vacina de 0,5 ml é retirada para uma seringa para injeção para ser administrada por via intramuscular, de preferência no músculo deltoide do braço. Utilize uma nova agulha para administração, quando possível.

É normal que algum líquido permaneça no frasco para injetáveis após a retirada da dose final. Um enchimento adicional está incluído em cada frasco para injetáveis para assegurar que 8 doses (frasco para injetáveis de 4 ml) ou 10 doses (frasco para injetáveis de 5 ml) de 0,5 ml podem ser administradas. Não junte o excesso de vacina de vários frascos. Rejeite qualquer vacina não utilizada.

A partir do momento da abertura do frasco para injetáveis (primeira punção da agulha), utilizar dentro de 6 horas quando conservado a temperaturas até 30°C. Após este tempo, o frasco para injetáveis tem de ser eliminado. Não voltar a colocar no frigorífico. Em alternativa, um frasco para injetáveis aberto pode ser conservado no frigorífico (2°C – 8°C) durante um máximo de 48 horas se for imediatamente colocado no frigorífico após cada punção.

Eliminação

Qualquer vacina não utilizada ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as normas orientadoras locais para resíduos farmacêuticos. Potenciais derrames devem ser desinfetados utilizando agentes com atividade viricida contra o adenovírus.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

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

EU/1/21/1529/001 10 frascos para injetáveis multidose (8 doses por frasco para injetáveis)
EU/1/21/1529/002 10 frascos para injetáveis multidose (10 doses por frasco para injetáveis)

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

Data da primeira autorização: 29 janeiro 2021
Data da última renovação: 9 novembro 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2022

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