

INFORMAÇÕES SOBRE AS VACINAS CONTRA A COVID-19

1. Vacinas Covid-19 em uso no Brasil

→ VACINA ADSORVIDA COVID-19 (INATIVADA) - INSTITUTO BUTANTAN (IB) / SINOVAC

É uma vacina contendo antígeno do vírus inativado SARS CoV-2. Os estudos de soroconversão da vacina adsorvida COVID-19 (Inativada), demonstraram resultados superiores a 92% nos participantes que tomaram as duas doses da vacina no intervalo de 14 dias e mais do que 97% em participantes que tomaram as duas doses da vacina no intervalo de 28 dias.

A eficácia desta vacina foi demonstrada em um esquema contendo 2 doses com intervalo de 2 a 4 semanas. Para prevenção de casos sintomáticos de covid19 que precisaram de assistência ambulatorial ou hospitalar a eficácia foi de 77,96%. Não ocorreram casos graves nos indivíduos vacinados, contra 7 casos graves no grupo placebo.

Reações Adversas - Vacina Coronavac

Os eventos adversos estão classificados de acordo com a frequência utilizando a seguinte convenção:

- Muito comum: = 10%
- Comum: = 1% e <10%
- Incomum: = 0,1% e <1%
- Raro: = 0,01% e <0,1%
- Muito raro: < 0,01% incluindo relatos isolados
- Desconhecido: (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

Estudos clínicos de fase I / II foram realizados em 1.165 adultos e idosos com 18 anos ou mais, e um total de 924 indivíduos receberam duas doses de imunização básica. A observação sistemática de

acompanhamento de segurança foi realizada dentro de 7 dias após cada dose de vacinação. Os eventos adversos foram coletados por meio de notificações dos participantes e acompanhamento regular dos investigadores dentro de 8-30 dias após cada dose. Não foram encontradas reações adversas de Grau III;

Não ocorreu nenhum evento adverso grave relacionado a este produto.

A incidência global de reações adversas nos indivíduos vacinados com a dose alvo foi de 23,73%, dos quais 23,24% foram leves e 1,94% moderadas.

A análise de segurança preliminar do estudo clínico fase III realizada com 5.051 participantes adultos (18-59 anos) e idosos (com mais de 60 anos) que receberam o esquema completo com 2 doses da vacina mostrou que a frequência geral de ocorrência de reações adversas solicitadas (locais e sistêmicas) até 7 dias após a administração da segunda dose foi de 50,8% no grupo dos adultos e 36,4% no grupo dos idosos. Para as reações adversas não solicitadas (locais e sistêmicas) até 7 dias após a administração da segunda dose, a frequência geral de ocorrência foi de 9,2% no grupo de adultos e 8,1% no grupo de idosos. A reação mais comum observada depois da segunda dose da vacina em ambos os grupos foi dor no local da administração, que ocorreu em 40,1% dos adultos e 27,8% dos idosos. A grande maioria das reações adversas observadas foram de Grau 1/2 e não ocorreu nenhuma reação adversa grave.

Reações adversas observadas a partir dos estudos clínicos fase I/II em Adultos (18-59 anos) e Idosos (com mais de 60 anos):

Reação muito comum (> 1/10)

Local: dor

Reação comum (> 1/100 e = 1/10)

Sistêmica: fadiga, febre, mialgia, diarreia, náusea, dor de cabeça

- Reação incomum (> 1/1000 e = 1/100)

Sistêmica: vômitos, dor abdominal inferior, distensão abdominal, tonturas, tosse, perda de apetite, hipersensibilidade, pressão arterial elevada

Local: coloração anormal no local da administração, inchaço, prurido, eritema, hipoestesia local, endurecimento

- Reações adversas observadas a partir do estudo clínico fase III em Adultos (18-59 anos) até 7 dias após a administração da segunda dose da vacina:

- Reação muito comum (> 1/10)

Sistêmica: cefaleia, fadiga

Local: dor

- Reação comum (> 1/100 e = 1/10)

Sistêmica: náusea, diarreia, mialgia, calafrios, perda de apetite, tosse, artralgia, prurido, rinorreia, congestão nasal

Local: eritema, inchaço, endurecimento, prurido

- Reação incomum (> 1/1000 e = 1/100)

Sistêmica: vômito, febre, exantema, reação alérgica, dor orofaríngea, odinofagia, espirros, astenia, tontura, dor abdominal, sonolência, mal estar, rubor, dor nas extremidades, dor abdominal superior, dor nas costas, vertigem, dispneia, edema,

Local: hematoma

- Reações adversas observadas a partir do estudo clínico fase III em Idosos (acima de 60 anos) até 7 dias após a administração da segunda dose da vacina:

- Reação muito comum (> 1/10)

Local: dor

- **Reação comum (> 1/100 e = 1/10)**

Sistêmica: náusea, diarreia, cefaleia, fadiga, mialgia, tosse, artralgia, prurido, rinorreia, odinofagia, congestão nasal

Local: prurido, eritema, edema local, enduração

- **Reação incomum (> 1/1000 e = 1/100)**

Sistêmica: vômito, calafrios, diminuição de apetite, reação alérgica, , astenia, tontura, equimose, hipotermia, desconforto nos membros

Local: hematoma

Além disso, existem riscos teóricos de que indivíduos vacinados poderiam desenvolver uma doença mais grave, mas até o momento não há nenhum relato que isso tenha acontecido com o vírus que causa a COVID-19. Esta vacina foi testada anteriormente em animais e estes não apresentaram esta forma de infecção mais grave.

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

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

Notifique qualquer queixa técnica relacionada ao produto pelo Sistema Notivisa, disponível no Portal da Anvisa.

→ **VACINA COVID-19 (RECOMBINANTE) -
FIOCRUZ/ASTRAZENECA**

A vacina covid-19 (recombinante) desenvolvida pelo laboratório AstraZeneca/Universidade de Oxford em parceria com a Fiocruz é uma vacina contendo dose de 0,5 ml contém 1×10^{11} partículas virais (pv) do vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação (ChAdOx1), que expressa a glicoproteína SARS-CoV-2 Spike (S).

Produzido em células renais embrionárias humanas (HEK) 293 geneticamente modificadas.

Os estudos de soroconversão da vacina covid-19 (recombinante) demonstraram resultados em = 98% dos indivíduos em 28 dias após a primeira dose e > 99% em 28 dias após a segunda dose.

A eficácia desta vacina foi demonstrada em um esquema contendo 2 doses com intervalo de 12 semanas. Os indivíduos que tinham uma ou mais comorbidades tiveram uma eficácia da vacina de 73,43%, respectivamente, foi similar à eficácia da vacina observada na população geral.

REAÇÕES ADVERSAS

Resumo geral do perfil de segurança

A segurança geral da **vacina covid-19 (recombinante)** é baseada na análise interina dos dados agrupados de quatro estudos clínicos realizados no Reino Unido, Brasil e África do Sul. No momento da análise, 23.745 indivíduos = 18 anos tinham sido randomizados e recebido a **vacina covid-19 (recombinante)** ou o controle. Destes, 12.021 receberam pelo menos uma dose da **vacina covid-19 (recombinante)**. As características demográficas foram geralmente similares entre os indivíduos que receberam a **vacina covid-19 (recombinante)** e aqueles que receberam o controle. No geral, entre os indivíduos que receberam a **vacina covid-19 (recombinante)**, 90,3% tinham entre 18 e 64 anos e 9,7% eram maiores que 65 anos ou mais. A maioria dos indivíduos era branca (75,5%), 10,1% eram negros e 3,5% asiáticos; 55,8% eram mulheres e 44,2% homens.

As reações adversas mais frequentemente reportadas foram sensibilidade no local da injeção (> 60%); dor no local da injeção, cefaleia, fadiga (> 50%); mialgia, mal estar (> 40%); pirexia, calafrios (> 30%); e artralgia, náusea (> 20%). A maioria das reações adversas foi de intensidade leve a moderada e usualmente resolvida dentro de poucos dias após a vacinação. Em comparação com a primeira dose, as reações

adversas reportadas após a segunda dose foram mais leves e menos frequentemente reportadas.

As reações adversas foram geralmente mais leves e menos frequentemente reportadas em idosos (= 65 anos de idade).

Medicamentos analgésicos e/ou antipiréticos (por exemplo, produtos contendo paracetamol) podem ser usados para proporcionar alívio das reações adversas após a vacinação.

Reações adversas ao medicamento

As reações adversas medicamentosas (RAMs) são organizadas por Classe de Sistema de Órgão (SOC) do MedDRA. Dentro de cada SOC, os termos preferidos são organizados por frequência decrescente e então por gravidade decrescente. As frequências de ocorrência de reações adversas são definidas como: muito comum (= 1/10); comum (= 1/100 a < 1/10); incomum (= 1/1.000 a < 1/100); raro (= 1/10.000 a < 1/1.000); muito raro (< 1/10.000) e desconhecida (não pode ser estimado com os dados disponíveis).

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

→ VACINA COVID-19 PFIZER/WYETH (RNAm)

Cada frasco de Comirnaty™ contém 225 µg em 0,45 mL de suspensão injetável (6 doses/frasco) em embalagens com 195 frascos. O Comirnaty™ é composto de RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap altamente purificado, produzido usando transcrição in vitro sem células a partir dos modelos de DNA correspondentes, codificando a proteína S (spike) do coronavírus 2 vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2).

Excipientes: di-hexildecanoato de di-hexilaminobutanol, ditetradecilmetoxipoli-etilenoglicolacetamida, levoalfafosfatidilcolina distearoila, colesterol, sacarose, cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, fosfato de potássio monobásico, água para injetáveis.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia

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

Eficácia em participantes com idade igual ou superior a 16 anos

Na Fase 2/3 do Estudo 2, com base em dados acumulados até 14 de novembro de 2020, foram randomizados igualmente aproximadamente 44.000 participantes com idade igual ou superior a 12 anos para receber 2 doses da vacina de mRNA contra COVID-19 ou placebo, com um intervalo de 21 dias. As análises de eficácia incluíram

participantes que tinham recebido a segunda dose no prazo de 19 a 42 dias após a primeira administração. A maioria (93,1%) dos participantes que receberam a vacina recebeu a segunda dose 19 dias a 23 dias após a Dose 1. Está previsto o acompanhamento dos participantes até 24 meses após a Dose 2, para avaliações de segurança e eficácia contra a COVID-19. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 14 dias antes e depois da administração de uma vacina contra a gripe, para poderem receber a vacina de mRNA contra COVID-19 ou placebo. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir até o final do estudo, um intervalo mínimo de 60 dias antes ou depois de receberem produtos sanguíneos/plasmáticos ou imunoglobulinas para poderem receber a vacina de mRNA contra COVID-19 ou placebo.

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

Eficácia contra COVID-19 grave

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

A partir de 14 de novembro de 2020, a eficácia contra COVID-19 grave (tal como definida no protocolo do estudo) ocorrida após a primeira dose foi de 88,9% (IC 95%: 20,1, 99,7) (1 caso no grupo da vacina de mRNA contra COVID-19 e 9 casos no grupo placebo), com uma eficácia estimada da vacina de 75,0% (95% IC: - 152,6, 99,5)(1 caso no grupo da vacina de mRNA contra COVID-19 e 4 casos no grupo placebo) contra COVID-19 grave

ocorrendo pelo menos 7 dias após a Dose 2.

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

A partir de 13 de março de 2021, a eficácia da vacina contra a COVID-19 grave é apresentada apenas para participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 (Tabela 10), uma vez que a contagem de casos de COVID-19 em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foi idêntica à dos participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 em ambos os grupos, placebo e Comirnaty™.

Análise de imunogenicidade

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

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

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O RNA mensageiro com nucleosídeo modificado em Comirnaty™ está formulado em nanopartículas lipídicas, permitindo que o RNA não

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

Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

Dados de segurança pré-clínica

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

Toxicidade geral

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

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

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

Toxicidade reprodutiva

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

Não houve efeitos relacionados com a vacinação na fertilidade da fêmea, na gravidez, ou no desenvolvimento embrionário-fetal ou no desenvolvimento da ninhada. Não existem dados disponíveis sobre Comirnaty™ quanto à transferência placentária da vacina ou excreção no leite.

REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Comirnaty™ foi avaliada em participantes com idade igual ou superior a 12 anos em 2 estudos clínicos conduzido nos Estados Unidos, Europa, Turquia, África do Sul e América do Sul. O Estudo BNT162-01 (Estudo 1) envolveu 60 participantes, de 18 a 55 anos de idade e 36 participantes, de 56 a 85 anos de idade. O Estudo C4591001 (Estudo 2) envolveu aproximadamente 46.000 participantes, com 12 anos de idade ou mais.

A segurança de Comirnaty™ foi avaliada em participantes com 12 anos de idade ou mais em 2 estudos clínicos que incluíram 22.875 participantes (composto por 21.744 participantes com 16 anos de idade ou mais e 1.131 adolescentes com 12 a 15 anos de idade) que receberam pelo menos uma dose de Comirnaty™.

O perfil de segurança geral de Comirnaty™ em adolescentes de 12 a 15 anos de idade foi semelhante ao observado em participantes de 16 anos de idade ou mais.

Participantes com idade igual ou superior a 16 anos

No Estudo 2, um total de 22.026 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam, pelo menos, 1 dose de Comirnaty™ e um total de 22.021 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam placebo (incluindo 138 e 145 adolescentes com 16 e 17 anos de idade nos grupos da vacina e de placebo, respectivamente).

Um total de 20.519 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam 2 doses de Comirnaty™.

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

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 16 anos (em ordem das frequências mais altas para as mais baixas) foram dor no local de injeção (>80%), fadiga (>60%), cefaleias (>50%), mialgia (>40%), calafrios (>30%), artralgia (>20%), pirexia e inchaço no local de injeção (>10%) e geralmente foram de intensidade leve ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação. Uma frequência inferior de reatogenicidade foi associada à idade mais avançada.

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

O Estudo 2 também incluiu 200 participantes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana estável (HIV) confirmada. O perfil de segurança dos participantes que receberam Comirnaty™ (n = 100) nos indivíduos com infecção estável por HIV foi semelhante ao observado na população em geral.

Adolescentes de 12 a 15 anos de idade

Em uma análise do Estudo 2, com base em dados até a data de corte de 13 de março de 2021, 2.260 adolescentes (1.131 Comirnaty™; 1.129 placebo) tinham de 12 a 15 anos de idade. Destes, 1.308 adolescentes (660 Comirnaty™ e 648 placebo) foram acompanhados por pelo menos 2 meses após a segunda dose de Comirnaty™.

A avaliação de segurança no Estudo 2 está em andamento.

As reações adversas mais frequentes em adolescentes de 12 a 15 anos de idade foram dor no local da injeção (>90%), fadiga e cefaleia (>70%), mialgia e calafrios (>40%), artralgia e febre (>20%).

Lista tabelada de reações adversas em estudos clínicos e experiência pós-autorização em indivíduos com 12 anos de idade ou mais:

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

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

Tabela 15: Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty™ e experiência pós-autorização em indivíduos com 12 anos de idade ou mais

Classe de sistemas de órgãos	Muito comuns (≥ 1/10)	Comuns (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomuns (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia		
Distúrbios do sistema imunitário			Reações de hipersensibilidade (por exemplo, erupção cutânea, prurido, urticária ^a , angioedema ^{a,c})		Anafilaxia ^a
Distúrbios do metabolismo e nutricionais			Diminuição de apetite		
Distúrbios do foro psiquiátrico			Insônia		
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia		Letargia	Paralisia facial periférica aguda ^b	
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia ^a	Náusea; vômito ^a			
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo			Hiperidrose; suor noturno		
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Artralgia; mialgia		Dor nas extremidades ^a		
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Dor no local de injeção; fadiga; arrepios; pirexia ^a ; inchaço no local de injeção	Rubor no local de injeção	Astenia; mal-estar geral; prurido no local de injeção		Inchaço extenso do membro vacinado ^a ; Edema facial ^a

- a. A frequência para as categorias urticária e angioedema foi rara.
- b. Durante o período de acompanhamento de segurança do ensaio clínico até 14 de Novembro de 2020, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo da vacina de mRNA contra COVID-19. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) no grupo de placebo.
- c. Reações adversas determinadas pós-autorização.
- d. Relacionado ao braço que recebeu a vacina.
- e. Observou-se uma maior frequência de pirexia após a segunda dose.
- f. Edema facial em pessoas vacinadas com histórico de injeção de preenchimentos dermatológicos foi relatado na fase de pós-comercialização.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

Atenção:

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

SUPERDOSE

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

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

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

▪ JANSSEN

Vacina covid-19 (recombinante).

Uma dose de suspensão par injeção de 0,5 mL contém Adenovírus tipo 26 que codifica a glicoproteína spike SARS-CoV-2* (Ad26.COVS), não inferior a 8,92 log₁₀ unidades infecciosas (Inf.U). * Produzido na linha celular PER.C6 TetR e por tecnologia de DNA recombinante.

Excipientes: hidroxipropilbetaciclodextrina, ácido cítrico monoidratado, etanol*, ácido clorídrico, polissorbato 80, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, citrato trissódico di-hidratado e água para injetáveis. *Cada dose (0,5 mL) contém aproximadamente 2 mg de etanol.

A vacina covid-19 (recombinante) é indicado para imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com 18 anos de idade ou mais.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo de fase 3 em andamento, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (COV3001) está sendo conduzido nos Estados Unidos, África do Sul e países da América Latina para avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade de uma dose única da Vacina COVID -19 Janssen para a prevenção de COVID-19 em adultos com 18 anos ou mais. O estudo excluiu indivíduos com função anormal do sistema imunológico decorrente de má condição clínica, indivíduos que estão sob terapia imunossupressora há 6 meses, bem como mulheres grávidas. Os participantes em tratamento com infecção estável pelo HIV não foram excluídos. As vacinas licenciadas, excluindo vacinas vivas, podem ser administradas mais de 14 dias antes ou mais de 14 dias após a vacinação no estudo. As vacinas vivas atenuadas licenciadas podem ser administradas mais de 28 dias antes ou mais de 28 dias após a vacinação no estudo.

Um total de 44.325 indivíduos foram randomizados em paralelo em uma proporção de 1: 1 para receber uma injeção intramuscular da vacina covid-19 (recombinante) ou placebo. Um total de 21.895 adultos receberam avacina covid-19 (recombinante) e 21.888 adultos receberam placebo. Os participantes foram acompanhados por uma média de 58 dias (variação: 1-124 dias) após a vacinação. A população de análise de eficácia primária de 39.32 indivíduos incluiu 38.059 indivíduos soronegativos para SARS-CoV-2 no início do estudo e 1.262 indivíduos com sorologia desconhecida. As características demográficas e basais foram semelhantes entre os indivíduos que receberam a vacina covid-19

(recombinante) e aqueles que receberam placebo. Na população de análise de eficácia primária, entre os indivíduos que receberam a vacina covid-19 (recombinante), a mediana de idade foi de 52,0 anos (intervalo: 18 a 100 anos); 79,7% (N = 15.646) dos indivíduos tinham de 18 a 64 anos [com 20,3% (N = 3.984) com 65 anos ou mais e 3,8% (N = 755) com 75 anos ou mais]; 44,3% dos indivíduos eram do sexo feminino; 46,8% eram da América do Norte (Estados Unidos), 40,6% eram da América Latina e 12,6% eram da África do Sul (África do Sul). Um total de 7.830 (39,9%) indivíduos tinham pelo menos uma comorbidade pré-existente associada ao aumento do risco de progressão para COVID-19 grave no início do estudo (comorbidades incluídas: obesidade definida como IMC ≥ 30 kg / m² (27,5%), hipertensão (10,3%), diabetes tipo 2 (7,2%), infecção pelo HIV estável / bem controlada (2,5%), doenças cardíacas graves (2,4%) e asma (1,3%)). Outras comorbidades estavam presentes em $\leq 1\%$ dos indivíduos.

Dos 14 contra 60 casos graves com início pelo menos 14 dias após a vacinação no grupo vacina covid-19 (recombinante) contra o grupo placebo, 2 contra 6 foram hospitalizados. Três indivíduos morreram (todos no grupo placebo). A maioria dos casos graves restantes atendeu apenas ao critério de saturação de oxigênio (SpO₂) para doença grave ($\leq 93\%$ em ar ambiente). Análises suplementares, consideradas post-hoc, de casos positivos usando testes baseados em PCR, independentemente da confirmação pelo laboratório central, geralmente apoiam os resultados da análise primária antes da quebra de ocultação. Mais de 14 dias após a vacinação, 2 contra 8 casos de COVID-19 confirmados molecularmente foram hospitalizados, respectivamente no grupo vacina covid-19 (recombinante) contra placebo. Um caso no grupo placebo exigiu admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e ventilação mecânica. A descoberta foi apoiada por uma análise post-hoc de todas as hospitalizações relacionadas ao COVID-19, implementando uma pesquisa mais ampla com base em todas as informações disponíveis de qualquer fonte (2 contra 29 casos no conjunto de dados estendido). As análises de subgrupo do desfecho primário de eficácia mostraram

estimativas de pontos de eficácia semelhantes para participantes do sexo masculino e feminino, bem como para participantes com e sem comorbidades médicas associadas a alto risco de COVID-19 grave. Foram realizadas análises exploratórias de subgrupos da eficácia da vacina contra COVID-19 e COVID-19 grave para o Brasil, África do Sul e Estados Unidos (ver Tabela 4). Para as análises de subgrupo, todos os casos COVID-19 acumulados até a data de corte dos dados de análise de eficácia primária, incluindo casos confirmados pelo laboratório central e casos com PCR para SARS-CoV-2 positivo documentado de um laboratório local que ainda estão aguardando confirmação pelo laboratório central, foram incluídos.

População idosa

A vacina covid-19 (recombinante) foi avaliada em indivíduos com 18 anos de idade ou mais. A eficácia da vacina covid-19 (recombinante) foi consistente entre idosos (≥ 65 anos) e indivíduos mais jovens (18 - 64 anos).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com a vacina covid-19 (recombinante) em um ou mais subgrupos da população pediátrica na prevenção de COVID-19.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A vacina covid-19 (recombinante) é uma vacina monovalente composta por um vetor de adenovírus humano tipo 26 recombinante, incompetente para replicação, que codifica uma glicoproteína spike (S) de comprimento total SARS-CoV-2 em uma conformação estabilizada. Após a administração, a glicoproteína S de SARS-CoV-2 é expressa

transitoriamente, estimulando tanto os anticorpos neutralizantes quanto outros funcionais específicos de S, bem como respostas imunes celulares dirigidas contra o antígeno S, que podem contribuir para a proteção contra a COVID-19.

Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com a vacina covid-19 (recombinante) em um ou mais subgrupos da população pediátrica na prevenção de COVID-19 (ver seção “8. POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO” para informações sobre uso pediátrico).

Dados de segurança pré-clínica

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

Genotoxicidade e carcinogenicidade

A vacina covid-19 (recombinante) não foi avaliada quanto ao seu potencial genotóxico ou carcinogênico. Não se espera que os componentes da vacina tenham potencial genotóxico ou carcinogênico.

Toxicidade reprodutiva e fertilidade

A toxicidade reprodutiva feminina e a fertilidade foram avaliadas em um estudo combinado de desenvolvimento embriofetal e pré e pós-natal em coelho. Neste estudo, uma primeira vacinação da vacina covid-19 (recombinante) foi administrada por via intramuscular em coelhas 7 dias antes do acasalamento, em uma dose equivalente a 2 vezes acima da dose humana recomendada, seguida por duas vacinações na mesma dose durante o período de gestação (ou seja, nos dias 6 e 20 de gestação). Não houve efeitos relacionados à vacina na fertilidade feminina, gravidez

ou desenvolvimento embrionário ou da prole. As fêmeas parentais, bem como seus fetos e descendentes, exibiram títulos de anticorpos específicos da proteína SARS-CoV-2 S, indicando que os anticorpos maternos foram transferidos para os fetos durante a gestação. Não existem dados disponíveis da vacina covid-19 (recombinante) sobre a excreção da vacina no leite.

Além disso, um estudo de toxicidade convencional (dose repetida) em coelhos com a vacina covid-19 (recombinante) não revelou quaisquer efeitos nos órgãos sexuais masculinos que prejudicassem a fertilidade masculina.

CONTRAINDICAÇÕES

A vacina covid-19 (recombinante) está contraindicada em pacientes com histórico de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados como parte da formulação (ver “COMPOSIÇÃO”).

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

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

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram relatados eventos de anafilaxia. Tratamento médico apropriado e supervisão devem estar sempre disponíveis no caso de uma reação anafilática após a administração da vacina. Recomenda-se uma observação atenta por pelo menos 15 minutos após a vacinação.

Reações relacionadas à ansiedade

Reações relacionadas à ansiedade, incluindo reações vasovagal (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse podem

ocorrer em associação com a vacinação como uma resposta psicogênica à injeção da agulha. É importante que sejam tomadas precauções para evitar ferimentos causados por desmaios.

Doença concomitante

A vacinação deve ser adiada em indivíduos que sofram de doença febril aguda grave ou infecção aguda. No entanto, a presença de uma infecção leve e/ou febre baixa não deve atrasar a vacinação. Como com outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com cautela em indivíduos recebendo terapia anticoagulante ou aqueles com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação (como hemofilia) porque sangramento ou hematomas podem ocorrer após uma administração intramuscular nesses indivíduos.

Trombocitopenia e distúrbios de coagulação

Como com outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com cautela em indivíduos recebendo terapia anticoagulante ou aqueles com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação (como hemofilia) pois sangramento ou hematomas podem ocorrer, após a administração intramuscular nesses indivíduos.

Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles recebendo terapia imunossupressora.

A eficácia da vacina covid-19 (recombinante) pode ser menor em indivíduos imunossuprimidos.

Duração da proteção

A duração da proteção conferida pela vacina é desconhecida, pois ainda está sendo determinada por ensaios clínicos em andamento.

Limitações da eficácia da vacina

A proteção começa cerca de 14 dias após a vacinação. Tal como acontece com todas as vacinas, a vacinação com a vacina covid-19 (recombinante) pode não proteger todos os destinatários da vacina, conforme descrito nas características farmacológicas - Propriedades farmacodinâmicas.

Excipientes:

Sódio: Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) 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 neste medicamento não terá efeitos perceptíveis.

Gravidez (categoria B)

A experiência com a utilização da vacina covid-19 (recombinante) em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais com a vacina covid-19 (recombinante) não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos relacionados à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

A administração da vacina covid-19 (recombinante) durante a gravidez só deve ser considerada quando os benefícios potenciais superam quaisquer riscos potenciais para a mãe e o feto. Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Não se sabe se a vacina covid-19 (recombinante) é excretada no leite humano.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas

A vacina covid-19 (recombinante) não tem ou tem uma influência negligenciável sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança:

A segurança da vacina covid-19 (recombinante) foi avaliada em um estudo de fase 3 em andamento (COV3001). Um total de 21.895 adultos com 18 anos ou mais receberam a vacina covid-19 (recombinante). A mediana de idade dos indivíduos foi de 52 anos (variação de 18 a 100 anos). A análise de segurança foi realizada assim que a duração mediana do acompanhamento de 2 meses após a vacinação foi atingida. Um acompanhamento de segurança mais longo e > 2 meses está disponível para 1.948 adultos que receberam a vacina covid-19 (recombinante). No estudo COV3001, as reações adversas locais mais comuns relatadas foram dor no local da injeção (48,6%). As reações adversas sistêmicas mais comuns foram cefaleia (38,9%), fadiga (38,2%), mialgia (33,2%) e náusea (14,2%). Pirexia (definida como temperatura corporal $\geq 38,0$ ° C) foi observada em 9% dos participantes. A maioria das reações adversas ocorreu em 1–2 dias após a vacinação e foram de gravidade leve a moderada e de curta duração (1–2 dias).

A reatogenicidade foi geralmente mais branda e relatada com menos frequência em adultos mais velhos (763 adultos ≥ 65 anos de idade). O perfil de segurança foi geralmente consistente entre os participantes com ou sem evidência prévia de infecção por SARS-CoV-2 no início do estudo; um total de 2.151 adultos soropositivos no início do estudo receberam a vacina covid-19 (recombinante) (9,8%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas medicamentosas observadas durante o estudo COV3001 são organizadas pela Classe de Sistema/Órgão (SOC) do MedDRA.

As categorias de frequência são definidas da seguinte forma:

- Muito comum: $\geq 1/10$ ($> 10\%$);
- Comum (frequente): $\geq 1/100$ a $\leq 1/10$ ($> 1\%$ e $\leq 10\%$);
- Incomum (infrequente): $> 1/1\ 000$ a $\leq 1/100$ ($> 0,1\%$ e $\leq 1\%$);
- Raro: $> 1/10\ 000$ a $\leq 1/1\ 000$ ($> 0,01\%$ e $\leq 0,1\%$);
- Muito raro: $\leq 1/10\ 000$ ($\leq 0,01\%$);
- Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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

Tabela 5: Reações adversas relatadas após vacinação com a vacina covid-19 (recombinante)

Classe de Sistema/Orgão	Muito comum ($\geq 1/10$)	Comum ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sistema imunológico				Hiperssensibilidade* ^a ; Anafilaxia ^b urticária	
Distúrbios do Sistema nervoso	Cefaleia		Tremor		
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Tosse	Espirros; dor orofaríngea		
Distúrbios gastrointestinais	Náusea				
Distúrbios na pele e tecido subcutâneo			Irritação na pele; hiperidrose		
Distúrbios musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	Artralgia	Fraqueza muscular; dor nas extremidades; dor nas costas		
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Fadiga; dor no local da injeção	Pirexia; eritema no local da injeção; inchaço no local da injeção; calafrios	Astenia; Mal-estar		

a. A hipersensibilidade se refere a reações alérgicas da pele e do tecido subcutâneo.

b. Casos recebidos de um estado aberto em andamento na África do Sul.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite o monitoramento contínuo da relação risco/benefício do medicamento. É solicitado aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas por meio

do sistema nacional de notificação e incluam o número do lote, se disponível.

Atenção:

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

SUPERDOSE

Nenhum caso de superdose foi relatado. Em estudos de fase 1/2 em que foi administrada uma dose mais elevada (até 2 vezes), a vacina covid-19 (recombinante) permaneceu bem tolerada, no entanto, os indivíduos vacinados relataram um aumento na reatogenicidade (aumento da dor no local de vacinação, fadiga, cefaleia, mialgia, náusea e pirexia). Em caso de superdose, recomenda-se a monitorização das funções vitais e possível tratamento sintomático.

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

Referências:

- Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid, Ministério da Saúde, 5ª edição, 15/03/2021.
- Bula Vacina Coronavac/Butantan
- Bula Vacina Covid-19 recombinante – 10 doses/ Fiocruz Versão 001
- Bula Vacina Pfizer
- Bula Vacina Janssen