

Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



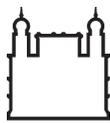
Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

VACINA COVID-19 (RECOMBINANTE)

**INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS
BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ**

SUSPENSÃO INJETÁVEL

5 DOSES



I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina covid-19 (recombinante)

APRESENTAÇÕES

Cartucho contendo suspensão injetável da **vacina covid-19 (recombinante)** com 50 frascos-ampola com 2,5 mL (5 doses) cada.

VIA INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 5 doses da **vacina covid-19 (recombinante)**. Cada dose de 0,5 mL contém 5×10^{10} 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.

Esse produto contém organismos geneticamente modificados (OGMs).

Excipientes: L-Histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, cloreto de magnésio hexaidratado, polissorbato 80, etanol, sacarose, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado (EDTA) e água para injetáveis.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

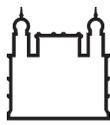
A **vacina covid-19 (recombinante)** é indicada para a imunização ativa de indivíduos a partir de 18 anos de idade para a prevenção da doença do coronavírus 2019 (COVID-19).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

Análise primária dos dados agrupados dos estudos COV001, COV002, COV003 e COV005

A **vacina covid-19 (recombinante)** foi avaliada com base em dados agrupados de quatro estudos controlados, randomizados, cegos e em andamento: um estudo de Fase I/II, COV001 (NCT04324606), em adultos saudáveis de



18 a 55 anos de idade no Reino Unido; um estudo de Fase II/III, COV002 (NCT04400838), em adultos \geq 18 anos de idade (incluindo idosos) no Reino Unido; um estudo de Fase III, COV003 (ISRCTN89951424), em adultos \geq 18 anos de idade (incluindo idosos) no Brasil; e um estudo Fase I/II, COV005 (NCT04444674), em adultos entre 18 e 65 anos de idade na África do Sul. Os estudos excluíram indivíduos com histórico de anafilaxia ou angioedema, doenças cardiovasculares, gastrointestinais, hepáticas, renais, endócrinas/metabólicas graves e/ ou não controladas e doenças neurológicas, bem como aqueles com imunossupressão grave. Nos estudos COV001 e COV002, as vacinações para influenza sazonal e pneumocócica foram permitidas (pelo menos 7 dias antes ou depois da vacina do estudo).

Todos os indivíduos serão acompanhados por até 12 meses, para avaliações da segurança e eficácia contra a doença COVID-19.

Na análise agrupada para eficácia (COV002 e COV003), indivíduos \geq 18 anos de idade receberam duas doses da **vacina covid-19 (recombinante)** (N=8.597) ou controle (vacina meningocócica ou soro fisiológico) (N=8.581).

Devido a restrições logísticas, o intervalo entre a dose 1 e a dose 2 variou de 3 a 28 semanas com 77,0% dos participantes recebendo suas duas doses dentro do intervalo de 4 a 12 semanas.

Os dados demográficos basais foram bem equilibrados entre os grupos de tratamento com a **vacina covid-19 (recombinante)** e o controle. Na análise agrupada, dentre os participantes que receberam a **vacina covid-19 (recombinante)**, 94,1% dos indivíduos tinham de 18 a 64 anos de idade (8,2% com 65 anos de idade ou mais); 56,0% dos indivíduos eram mulheres; 74,9% eram brancos, 10,1% negros e 3,7% asiáticos. No total, 3.056 (35,5%) indivíduos tinham pelo menos uma comorbidade pré-existente (definida como IMC \geq 30 kg/m², doença cardiovascular, doença respiratória ou diabetes). No momento da análise primária, a mediana do tempo de acompanhamento após a dose 1 e após a dose 2 foi 4,7 meses e 2,7 meses, respectivamente.

A determinação final dos casos de COVID-19 foi feita por um comitê de avaliação que também designou a gravidade da doença de acordo com a escala de progressão clínica da OMS. No total, 332 indivíduos tiveram COVID-19 pelo SARS-CoV-2 virologicamente confirmado (por testes de amplificação de ácido nucleico) ocorrendo \geq 15 dias após a segunda dose com pelo menos um sintoma de COVID-19 (febre objetiva (definida como \geq 37,8°C), tosse, falta de ar, anosmia ou ageusia) e sem evidência de infecção prévia pelo SARS-CoV-2. A **vacina covid-19 (recombinante)** reduziu significativamente a incidência de COVID-19 sintomático em comparação com o grupo controle (vide Tabela 1).

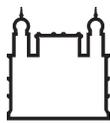


Tabela 1 – Eficácia da vacina covid-19 (recombinante) contra a COVID-19^a

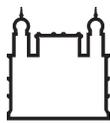
População	vacina covid-19 (recombinante)		Controle		Eficácia da Vacina % (IC)
	N	Número de casos de COVID-19, n (%)	N	Número de casos de COVID-19, n (%)	
Análise interina (data de corte: 04 Nov 2020)					
Primária (vide acima)	5.807		5829		
Casos de COVID-19		30 (0,52)		101 (1,73)	70,42 (54,84; 80,63) ^a
Hospitalizações ^b		0		5 (0,09)	
Doenças graves ^c		0		1 (0,02)	
Análise atualizada (data de corte: 07 Dez 2020)					
Primária (vide acima)	8.597		8.581		
Casos de COVID-19		84 (1,0)		248 (2,9)	66,7 (57,4; 74,0) ^d
Hospitalizações ^b		0		9 (0,1)	100 (50,2; NA)
Doenças graves ^c		0		2 (<0,1)	-

N = Número de indivíduos incluídos em cada grupo; n = Número de indivíduos com um evento confirmado; IC = Intervalo de confiança; NA = Não avaliado; ^a IC 95,84%; ^b Escala de gravidade da OMS ≥ 4 ; ^c Escala de gravidade da OMS ≥ 6 ; ^d IC 95%.

Na análise interina, os indivíduos que tinham uma ou mais comorbidades tiveram uma eficácia da vacina de 73,43% [IC 95%: 48,49; 86,29]; 11 (0,53%) vs 43 (2,02%) para a **vacina covid-19 (recombinante)** (N=2.070) e o controle (N=2.113), respectivamente; que foi similar à eficácia da vacina observada na população geral. Na análise atualizada, a eficácia da vacina neste subgrupo de participantes com uma ou mais comorbidades foi de 62,7% (IC 95%: 44,8; 74,8 [**vacina covid-19 (recombinante)** 34/3.056 versus controle 93/3.102]).

O número de casos de COVID-19 em indivíduos ≥ 65 anos de idade foi muito pequeno para qualquer conclusão sobre a eficácia. Para essa subpopulação, estão disponíveis dados de imunogenicidade, conforme descrito abaixo. Na análise interina houve 2 casos de COVID-19 em 660 participantes. Na análise atualizada, houve 12 casos em 1.383 participantes (4 para **vacina covid-19 (recombinante)** versus 8 para controle; Eficácia da vacina = 51,9% [IC 95%:-60,0; 85,5]). A maioria de participantes ≥ 65 anos recebeu suas doses com um intervalo menor do que 6 semanas.

O nível de proteção obtido de uma única dose SD da **vacina covid-19 (recombinante)** foi avaliado em uma análise exploratória que incluiu indivíduos que receberam uma dose. Os participantes foram censurados da análise no primeiro momento em que receberam uma segunda dose ou 12 semanas após a dose 1. Nessa



população, a eficácia da vacina a partir de 22 dias após a dose 1 foi de 73,0% (IC 95%: 48,8; 85,8 [vacina covid-19 (recombinante) 12/7.998 vs controle 44/7.982]). Na análise atualizada, a eficácia foi de 69,2% (IC 95%: 48,5; 82,4 [vacina covid-19 (recombinante) 20/11.044 vs controle 65/11.015]).

Análises exploratórias mostraram que o aumento da imunogenicidade foi associado a um intervalo de dose mais longo (consulte a Tabela 3 de imunogenicidade). Os resultados de eficácia das análises de subgrupos utilizando o conjunto de dados atualizado foram consistentes com os dados de imunogenicidade (Tabela 2).

Tabela 2 – Eficácia da vacina covid-19 (recombinante) por intervalo de dose^a

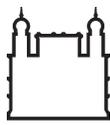
Intervalo de dose	Vacina covid-19 (recombinante)		Controle		Eficácia da Vacina % (IC 95%)
	N	Número de casos de COVID-19, n (%)	N	Número de casos de COVID-19, n (%)	
< 6 semanas	3.905	35 (0,9)	3.871	76 (2,0)	55,1 (33,0; 69,9)
6-8 semanas	1.124	20 (1,8)	1.023	44 (4,3)	59,7 (31,7; 76,3)
9-11 semanas	1.530	14 (0,9)	1.594	52 (3,3)	72,3 (50,0; 84,6)
≥ 12 semanas	2.038	15 (0,7)	2.093	76 (3,6)	80,0 (65,2; 88,5)

N = Número de indivíduos incluídos em cada grupo; n = Número de indivíduos com um evento confirmado; IC = Intervalo de confiança; ^a Dados da análise atualizada (data de corte de 07 de Dezembro de 2020).

Análise dos dados de eficácia do estudo D8110C0001

A **vacina covid-19 (recombinante)** foi avaliada com base na análise de um estudo clínico Fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo realizado no Estados Unidos, Peru e Chile. O estudo randomizou 32.451 adultos ≥18 anos saudáveis ou com doenças crônicas clinicamente estáveis. O estudo excluiu participantes com doenças cardiovasculares, gastrointestinais, hepáticas, renais, endócrinas/metabólicas graves ou não controladas e com doenças neurológicas, bem como aqueles com imunossupressão severa. O plano é acompanhar todos os participantes por até 1 ano para monitoramento da eficácia contra COVID-19.

Na análise de eficácia primária atualizada, 26.212 participantes receberam as duas doses da **vacina covid-19 (recombinante)** (N= 17.662) ou placebo (N= 8.550). Os participantes randomizados para **vacina covid-19 (recombinante)** receberam 5×10^{10} partículas virais por dose administradas por injeção intramuscular no Dia 1 e no Dia 29 (-3 a +7 dias). O intervalo mediano entre as doses foi de 29 dias e a maioria dos participantes recebeu a segunda dose entre ≥ 26 dias a ≤ 36 dias (95,7% e 95,3% respectivamente) após a dose 1.



Dados demográficos basais foram balanceados entre os grupos de **vacina covid-19 (recombinante)** e do placebo. Dos participantes que receberam **vacina covid-19 (recombinante)**, 79,1% tinham entre 18 e 64 anos e 20,9% tinham > 65 anos; 43,8% dos participantes eram mulheres. Destes randomizados, 79,3% eram brancos, 7,9% eram negros, 4,2% eram asiáticos, 4,2% eram índios americanos ou nativos do Alasca, 0,3% eram nativos do Havaí ou de outras ilhas do Pacífico, e 2,4% eram multirraciais, enquanto 1,7% não sabiam ou não reportaram. Um total de 10.376 (58,8%) participantes que receberam **vacina covid-19 (recombinante)** *versus* 5.105 (59,7%) que receberam placebo tinham pelo menos uma comorbidade pré-existente. No momento da análise a mediana do tempo de acompanhamento após a dose 2 era de 61 dias.

Comorbidade foi definida como doença crônica renal, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), menor saúde imunológica devido a um transplante de órgão sólido, histórico de obesidade (IMC > 30), condições cardíacas sérias, doença falciforme, diabetes mellitus tipo 1 ou 2, asma, demência, doenças cerebrovasculares, fibrose cística, pressão alta, doença hepática, cicatrizes nos pulmões (fibrose pulmonar), talassemia, histórico de tabagismo.

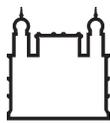
A determinação final dos casos de COVID-19 foi feita por um comitê de adjudicação. Um total de 203 participantes tiveram COVID-19 SARS-CoV-2 virologicamente confirmado ocorrendo ≥ 15 dias após a segunda dose e cumpriram os critérios da Categoria A ou Categoria B, e não tinham evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Categoria A: um ou mais dos seguintes:

- Pneumonia diagnosticada por radiografia de tórax ou tomografia computadorizada
- Saturação de oxigênio de $\leq 94\%$ em ar ambiente ou exigindo início ou escalação para oxigênio suplementar
- Início ou agravamento de dispneia/ falta de ar

Categoria B: dois ou mais dos seguintes:

- Febre $> 37,8$ °C ou febrícula
- Início ou piora de tosse
- Mialgia/ dor muscular
- Fadiga que interfere com atividades diárias
- Vômito e/ou diarreia (apenas um achado para ser definido como evento)
- Anosmia e/ou ageusia (apenas um achado para ser definido como evento)



A vacina covid-19 (recombinante) diminuiu significativamente a incidência de COVID-19 quando comparado ao placebo (Tabela 3).

Tabela 3 – Eficácia da vacina covid-19 (recombinante) contra COVID-19^a

	vacina covid-19 (recombinante)		Placebo		Eficácia da vacina % (IC 95%)
	N	Número de casos de COVID-19 ^b , n (%)	N	Número de casos de COVID-19 ^b , n (%)	
<i>Análise de eficácia primária atualizada^c</i>					
Doença sintomática	17.662	73 (0,4)	8.550	130 (1,5)	73,98 (65,34; 80,47)
<i>Principais análises de eficácia secundária</i>					
Doença sintomática independente de evidência anterior de infecção por COVID-19	18.563	76 (0,4)	9.031	135 (1,5)	73,68 (65,13; 80,13)
COVID-19 sintomática grave ou crítica ^d	17.662	0 (0,0)	8.550	8 (<0,1)	100,0 (71,62; NE) ^e
Visitas ao departamento de emergência de COVID-19	17.662	1 (<0,1)	8.550	9 (0,1)	94,80 (58,98; 99,34)
Resposta de anticorpos para nucleocapsídeo de SARS-CoV-2 após o tratamento ^f	17.662	156 (0,9)	8.550	202 (2,4)	64,32 (56,05; 71,03)

N = Número de participantes incluído em cada grupo; n = número de participantes que tiveram um evento confirmado; IC = intervalo de confiança; NE = não estimável

^a Com base no número de casos confirmados de COVID-19 em participantes com idade igual ou superior a 18 anos que eram soronegativos no início, que receberam duas doses e que estavam em estudo por ≥ 15 dias após a segunda dose.

^b SARS-CoV-2 virologicamente confirmado usando os critérios da Categoria A e B.

^c A análise primária atualizada incluiu todos os eventos adjudicados pendentes.

^d Com base em COVID-19 confirmado em laboratório, além de qualquer um dos seguintes: sinais clínicos em repouso que indicam doença sistêmica grave (frequência respiratória ≥ 30 respirações por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 batidas por minuto, saturação de oxigênio $\leq 93\%$ em ar ambiente no nível do mar, ou pressão parcial de oxigênio para fração da razão de oxigênio inspirado < 300 mmHg); ou insuficiência respiratória (definida como necessitando de oxigênio de alto fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea), evidência de choque (pressão sanguínea sistólica < 90 mmHg, pressão sanguínea diastólica < 60 mmHg ou que exijam vasopressores); ou significativa disfunção renal, hepática ou neurológica aguda; ou admissão em unidade de terapia intensiva ou morte.

^e IC = 97,5%

^f Negativo no basal para pós-tratamento positivo com intervenção do estudo.

Na análise de eficácia primária pré-especificada, com base em 190 casos adjudicados, houve 65 (0,4%) casos de COVID-19 em participantes recebendo **vacina covid-19 (recombinante)** (N= 17.817) e 125 (1,5%) casos de COVID-19 em participantes recebendo o placebo (N= 8.589), com eficácia da vacina de 76,0% (IC 95% 67,6; 82,2).

Quando a incidência cumulativa da disseminação viral foi examinada com casos ocorrendo ≥ 15 dias após a dose 2, o tempo para depuração de SARS-CoV-2 em amostras de saliva de participantes com COVID-19 foi notavelmente menor (11 *versus* 16 dias).

Eficácia em subgrupos

Participantes com uma ou mais comorbidades que receberam a **vacina covid-19 (recombinante)** ≥ 15 dias após a dose 2 tiveram eficácia de 75,24% (64,18; 82,88) e os participantes sem comorbidades tiveram uma eficácia da vacina de 71,81% (95% IC: 55,5; 82,14).

Em participantes com ≥ 65 anos que receberam a **vacina covid-19 (recombinante)** (≥ 15 dias após a dose, N= 3.696), houve 5 (0,1%) casos de COVID-19 comparado a 14 (0,8%) casos com placebo (N= 1.812), correspondendo à eficácia da vacina de 83,5% [IC 95%: 54,17; 94,06].

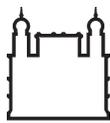
Imunogenicidade

Após a vacinação com a **vacina covid-19 (recombinante)**, em indivíduos que eram soronegativos no basal, a soroconversão (conforme medida por um aumento ≥ 4 vezes do basal em anticorpos ligantes à proteína S) foi demonstrada em $\geq 98\%$ dos indivíduos em 28 dias após a primeira dose e $> 99\%$ em 28 dias após a segunda. Anticorpos ligantes à proteína S mais elevados foram observados com intervalo crescente de dose (Tabela 2).

Tendências similares foram observadas entre as análises dos anticorpos neutralizantes e anticorpos de ligantes à proteína S. Uma correlação imunológica de proteção não foi estabelecida; portanto o nível de resposta imune que proporciona proteção contra COVID-19 é desconhecido.

Tabela 4 – Resposta de anticorpo ligante à proteína S do SARS CoV-2 com a vacina covid-19 (recombinante) ^{a,b}

População	Basal	28 dias após a dose 1	28 dias após a dose 2
	GMT (IC 95%)	GMT (IC 95%)	GMT (IC 95%)
Geral	(N=1.538) 57,1 (53,8; 60,6)	(N=1.466) 8.358,0 (7.879,2; 8.866,0)	(N=1.511) 30.599,8 (29.137,1; 32.135,9)
Intervalo de Dose			
< 6 semanas	(N=578) 61,4 (55,3; 68,0)	(N=578) 8.184,5 (7.423,9; 9.023,1)	(N=564) 21.384,2 (19.750,7; 23.152,8)



População	Basal	28 dias após a dose 1	28 dias após a dose 2
	GMT (IC 95%)	GMT (IC 95%)	GMT (IC 95%)
6-8 semanas	(N=339) 56,1 (49,6; 63,3)	(N=290) 9.103,9 (8.063,1; 10.279,1)	(N=331) 28.764,8 (25.990,8; 31.834,9)
9-11 semanas	(N=331) 53,6 (47,5; 60,4)	(N=309) 8.120,9 (7.100,2; 9.288,4)	(N=327) 37.596,1 (34.494,2; 40.976,8)
≥ 12 semanas	(N=290) 54,3 (47,6; 61,9)	(N=289) 8.249,7 (7.254,5; 9.381,4)	(N=289) 52.360,9 (47.135,2; 58.165,9)

N = Número de indivíduos incluídos em cada grupo; GMT = Média geométrica do título; IC = Intervalo de confiança; S = Spike
^a Resposta imune avaliada usando um imunoenensaio multiplex; ^b em indivíduos soronegativos que receberam duas doses recomendadas de vacina.

A resposta imune observada em indivíduos com uma ou mais comorbidades foi consistente com a população geral.

Altas taxas de soroconversão foram observadas em idosos (≥ 65 anos) após a primeira (97,3% N=149), e a segunda dose (100,0% N= 156). O aumento nos anticorpos ligantes à proteína S 28 dias após segunda dose foi numericamente menor para indivíduos ≥ 65 anos de idade (GMT=19.258,5 [N=161, IC 95%: 16.650,4; 22.275,1]) em comparação com indivíduos com idade entre 18-64 anos (GMT=32.337,1 [N=1.350, IC 95%: 30.720,8; 34.038,4]). A maioria dos indivíduos ≥ 65 anos de idade teve um intervalo de dose < 6 semanas, o que pode ter contribuído aos títulos numericamente menores observados.

Em indivíduos com evidência sorológica de infecção prévia ao SARS-CoV-2 no basal (GMT=10.979, [N=36; IC 95%: 6.452,7; 18.680]), os títulos de anticorpo S atingiram o pico em 28 dias após a dose 1 (GMT= 139.010,4 [N=35; IC 95%: 95.429,0 ; 202.495,1]), porém não aumentaram mais após a segunda dose.

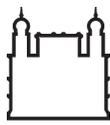
As respostas de célula T específicas para a proteína Spike, conforme medido por ensaio *imunospot* com ligação enzimática IFN-γ (ELISpot) foram induzidas após uma primeira dose da **vacina covid-19 (recombinante)** e não aumentaram adicionalmente após uma segunda dose.

Referências Bibliográficas

M. Voysey, S. A. C. Clemens, S. A. Madhi, et al.

Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK.

Lancet, 2020 Dec 8, Doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.



3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A **vacina covid-19 (recombinante)** é uma vacina monovalente composta por um único vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação (ChAdOx1), que expressa a glicoproteína S do SARS-CoV-2. Após a administração, a glicoproteína S do SARS-CoV-2 é expressada localmente estimulando anticorpos neutralizantes e resposta imune celular.

Propriedades Farmacocinéticas

Não aplicável.

Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos obtidos dos estudos de toxicologia e tolerância local com vacinas em investigação utilizando a mesma tecnologia da vacina de vetor adenoviral ChAdOx1 como a **vacina covid-19 (recombinante)**, concluíram que a tecnologia ChAdOx1 foi bem tolerada em camundongos e não foi associada com qualquer efeito adverso.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

vacina covid-19 (recombinante) é uma vacina e, como tal, estudos de genotoxicidade (mutagenicidade) e carcinogenicidade não foram realizados.

Toxicologia reprodutiva

Os estudos de toxicidade reprodutiva em animais ainda não foram concluídos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

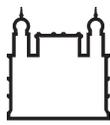
Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer dos excipientes da **vacina covid-19 (recombinante)**.

Pacientes que sofreram trombose venosa e/ou arterial importante em combinação com trombocitopenia após vacinação com qualquer vacina para a COVID-19.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade e anafilaxia

Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia e angioedema, ocorreram após a administração de **vacina covid-19 (recombinante)** no período pós-comercialização (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.

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

Reações relacionadas à ansiedade

Reações relacionadas à ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse podem ocorrer em decorrência da vacinação como uma resposta psicogênica à injeção da agulha. É importante que sejam tomadas precauções para evitar ferimentos causados por desmaios.

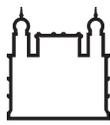
Enfermidades concomitantes

Como com outras vacinas, a administração da **vacina covid-19 (recombinante)** deve ser postergada em indivíduos que estejam sofrendo de uma enfermidade febril aguda grave. No entanto, a presença de uma infecção menor, como um resfriado e/ou febre de baixo grau não deve retardar a vacinação.

Tromboembolismo e trombocitopenia

Uma combinação muito rara e grave de trombose e trombocitopenia, incluindo síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) em alguns casos acompanhada de hemorragia, foi observada após a vacinação com a **vacina covid-19 (recombinante)** durante o uso pós-comercialização, incluindo trombose venosa em locais incomuns, como trombose dos seios venosos cerebrais, trombose da veia esplênica e trombose arterial, concomitante à trombocitopenia. A maioria dos eventos ocorreu nos primeiros 21 dias após a vacinação e alguns tiveram um desfecho fatal.

Não foram identificados fatores de risco específicos para tromboembolismo em combinação com trombocitopenia. No entanto, os benefícios e riscos da vacinação devem ser considerados em pacientes com história prévia de trombose, bem como em pacientes com doenças autoimunes, incluindo trombocitopenia imune, visto que casos muito raros (menos de 1 em 100.000) ocorreram nesses pacientes. Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de tromboembolismo e trombocitopenia, bem como às coagulopatias. Os indivíduos vacinados devem ser instruídos a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sintomas como dores de cabeça graves ou persistentes, visão turva, confusão, convulsões, falta de ar, dor torácica, inchaço nas pernas, dor nas pernas, dor abdominal persistente ou hematomas cutâneos incomuns e/ou petéquias alguns dias após a vacinação.



Indivíduos diagnosticados com trombocitopenia dentro de 21 dias após a vacinação com **vacina covid-19 (recombinante)** devem ser avaliados ou orientados quanto a sinais de trombose. Da mesma maneira, indivíduos que apresentarem trombose dentro de 21 dias da vacinação devem ser analisados quanto a trombocitopenia.

Os profissionais de saúde devem consultar orientações aplicáveis, e, se disponível, procurar aconselhamento de especialistas (por exemplo hematologistas, especialistas em coagulação) para diagnosticar e tratar esta condição.

Risco de sangramento com administração intramuscular

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.

Eventos neurológicos

Eventos muito raros de distúrbios desmielinizantes foram reportados após a vacinação com a **vacina covid-19 (recombinante)**. Uma relação causal não foi estabelecida.

Como com outras vacinas, os benefícios e riscos potenciais do uso da **vacina covid-19 (recombinante)** devem ser considerados.

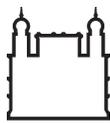
Indivíduos imunocomprometidos

Não se sabe se indivíduos com resposta imune comprometida, incluindo indivíduos que estejam recebendo terapia imunossupressora, desenvolverão a mesma resposta que indivíduos imunocompetentes ao esquema da vacina.

Duração e nível de proteção

A duração da proteção ainda não foi estabelecida.

Como com qualquer vacina, a vacinação com a **vacina covid-19 (recombinante)** pode não proteger todos os indivíduos que receberam a vacina.



Intercambialidade

Não há dados de segurança, imunogenicidade ou eficácia que corroborem a intercambialidade da **vacina covid-19 (recombinante)** com outras vacinas para COVID-19.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: A influência da **vacina covid-19 (recombinante)** na capacidade de dirigir ou usar máquinas é inexistente ou insignificante. No entanto, algumas reações adversas mencionadas na seção Reações Adversas podem afetar temporariamente a capacidade de dirigir ou usar máquinas.

Uso em idosos

Ver seção Resultados de Eficácia.

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Gravidez

Há dados limitados sobre o uso da **vacina covid-19 (recombinante)** em mulheres grávidas ou mulheres que engravidaram após receber a vacina. Os dados são insuficientes para fundamentar um risco associado com a vacina.

Os estudos de toxicidade reprodutiva animal não foram concluídos.

Como uma medida de precaução, a vacinação com a **vacina covid-19 (recombinante)** não é recomendada durante a gravidez. O uso da **vacina covid-19 (recombinante)** em mulheres grávidas deve ser baseado em uma avaliação se os benefícios da vacinação superam os riscos potenciais.

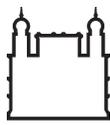
Lactação

Há dados limitados, ou inexistentes, sobre o uso da **vacina covid-19 (recombinante)** em lactantes. Um risco de amamentar recém-nascidos/bebês não pode ser excluído.

Como uma medida de precaução, é preferível evitar a vacinação com a **vacina covid-19 (recombinante)** quando a paciente estiver amamentando.

Fertilidade

Não se sabe se a **vacina covid-19 (recombinante)** pode impactar a fertilidade. Não há dados disponíveis.



6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A segurança, imunogenicidade e eficácia da administração concomitante da **vacina covid-19 (recombinante)** com outras vacinas não foram avaliadas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Vacina covid-19 (recombinante) deve ser conservada sob refrigeração (2 a 8°C). Não congelar. Armazenar na embalagem externa a fim de proteger da luz. Não agitar.

Frasco multidose fechado

A **vacina covid-19 (recombinante)** tem validade de 6 meses a partir da data de fabricação.

Frasco multidose aberto

Após a retirada da primeira dose, estabilidade em uso química e física foi demonstrada a partir do momento da punção do frasco até a administração por no máximo:

- 6 horas em temperatura ambiente, até 30°C, ou
- 48 horas sob refrigeração (2 a 8°C).

O frasco pode ser refrigerado novamente, mas o tempo cumulativo de armazenamento em temperatura ambiente não deve exceder 6 horas e o tempo total cumulativo de armazenamento não deve exceder 48 horas.

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.

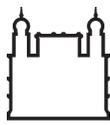
A **vacina covid-19 (recombinante)** é uma suspensão incolor a levemente marrom, clara a levemente opaca.

A **vacina covid-19 (recombinante)** apresenta-se como 2,5 mL de suspensão injetável em um frasco-ampola de 5 doses (vidro claro tipo I) com tampa (elastomérico com lacre de alumínio). Embalagem com 50 frascos-ampola.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR



Posologia

O esquema de vacinação com a **vacina covid-19 (recombinante)** consiste de duas doses separadas de 0,5 mL cada. A segunda dose deve ser administrada entre 4 e 12 semanas após a primeira dose (vide seção Características Farmacológicas).

Recomenda-se que indivíduos que receberam uma primeira dose da **vacina covid-19 (recombinante)** concluam o esquema de vacinação com a **vacina covid-19 (recombinante)** (vide seção Advertências e Precauções).

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 e adolescentes (menores de 18 anos de idade) ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Administração

A **vacina covid-19 (recombinante)** é destinada apenas para injeção intramuscular (IM), preferivelmente no músculo deltoide.

A **vacina covid-19 (recombinante)** é uma suspensão incolor a levemente marrom, clara a levemente opaca. A vacina deve ser inspecionada visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração. Descartar o frasco se a suspensão estiver descolorida ou partículas visíveis forem observadas.

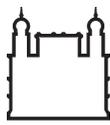
Cada dose de 0,5 mL da vacina é extraída por uma seringa para injeção para ser administrada por via intramuscular. Use uma agulha e seringa estéreis separadas para cada indivíduo. É normal que líquido permaneça no frasco após a retirada da dose final.

A vacina não contém qualquer conservante. Após a retirada da primeira dose, use o frasco dentro de:

- 6 horas quando armazenado em temperatura ambiente (até 30°C), ou
- 48 horas quando armazenado sob refrigeração (2 a 8°C).

Para facilitar a rastreabilidade da vacina, o nome e o número do lote do produto administrado devem ser claramente registrados para cada indivíduo.

Incompatibilidade



Na ausência de estudos de compatibilidade, essa vacina não pode misturada com outros medicamentos.

Instruções para descarte

A **vacina covid-19 (recombinante)** contém organismos geneticamente modificados (OGMs). Qualquer vacina não usada ou resíduo deve ser descartado em conformidade com os requerimentos locais. Se houver derramamento do produto, o mesmo deve ser desinfetado com um desinfetante antiviral apropriado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo geral do perfil de segurança

A segurança geral da **vacina covid-19 (recombinante)** é baseada na análise dos dados agrupados de quatro estudos clínicos (COV001, COV002, COV003 e COV005) realizados no Reino Unido, Brasil e África do Sul. No momento da análise, 24.244 indivíduos \geq 18 anos tinham sido randomizados e recebido a **vacina covid-19 (recombinante)** ou o controle. Destes, 12.282 receberam pelo menos uma dose da **vacina covid-19 (recombinante)**, com uma duração mediana de acompanhamento de 4,5 meses.

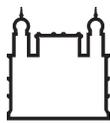
As características demográficas foram geralmente similares entre os indivíduos que receberam a **vacina covid-19 (recombinante)** e aqueles que receberam o controle. No geral, entre os indivíduos que receberam a **vacina covid-19 (recombinante)**, 89,8% tinham entre 18 e 64 anos e 10,2% eram maiores que 65 anos ou mais. A maioria dos indivíduos era branca (75,5%), 9,8% eram negros e 3,7% 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.

Após a vacinação, indivíduos podem experimentar múltiplas reações adversas ocorrendo ao mesmo tempo (por exemplo, mialgia/ artralgia, cefaleia, calafrios, pirexia e mal-estar). Se um indivíduo relatar sintomas persistentes, causas alternativas devem ser consideradas.

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 (CSO) do MedDRA. Dentro de cada CSO, 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 ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser estimado com os dados disponíveis).

Tabela 5 – Reações adversas medicamentosas

MedDRA CSO	Frequência	Reações Adversas
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Incomum	Linfadenopatia
Distúrbios do sistema imune	Desconhecida	Anafilaxia Hipersensibilidade
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Incomum	Redução do apetite
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia
	Incomum	Tontura, sonolência
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Náusea
	Comum	Vômito, diarreia
	Incomum	Dor abdominal
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	Incomum	Hiperidrose, prurido, erupção cutânea, urticária
	Desconhecida	Angioedema
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Muito comum	Mialgia, artralgia
	Comum	Dor nas extremidades
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Muito comum	Sensibilidade no local de injeção, dor no local de injeção, sensação de calor no local de injeção, prurido no local de injeção, equimose no local de injeção ^a , fadiga, mal-estar, febre, calafrios
	Comum	Inchaço no local de injeção, eritema no local de injeção, endurecimento no local de injeção, pirexia ^b , sintomas semelhantes à influenza

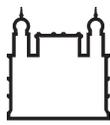
^a Reação adversa incomum e não solicitada

^b Febre ≥ 38 ° C (comum)

* Casos graves e muito raros de síndrome de trombose com trombocitopenia foram reportados após a comercialização. Estes incluíram trombose venosa, como trombose do seio venoso cerebral, trombose da veia esplâncnica, bem como trombose arterial (vide seção 5. Advertências e Precauções)

Resumo dos dados de segurança do estudo D8110C0001

A segurança adicional da **vacina covid-19 (recombinante)** foi estabelecida em um estudo clínico randomizado de Fase III realizado nos Estados Unidos, Peru e Chile. No momento da análise, 32.379 participantes ≥ 18 anos



havia recebido ao menos uma dose da vacina, incluindo 21.587 participantes do grupo da **vacina covid-19 (recombinante)** e 10.792 no grupo placebo.

As características demográficas foram no geral similares entre os participantes que receberam a **vacina covid-19 (recombinante)** e aqueles que receberam placebo. Entre os participantes que receberam a **vacina covid-19 (recombinante)** 77,6% tinham entre 18 e 64 anos e 22,4% tinham ≥ 65 anos de idade. Setenta e nove por cento dos participantes eram brancos, 8,3% eram negros, 4,4% eram asiáticos, 4,0% eram índios americanos ou nativos do Alasca, 0,3% eram nativos do Havaí ou de outras ilhas do Pacífico, 2,4% eram multirraciais e 1,7% não reportaram ou não sabiam; 44,4% eram mulheres e 55,6% homens.

O perfil de segurança observado neste estudo clínico de Fase III foi consistente com a análise dos dados do Reino Unido, Brasil e África do Sul (COV001, COV002, COV003 e COV005). As reações adversas do estudo foram observadas em frequências similares às vistas na análise de dados agrupados, com exceção das seguintes reações: febrícula (pirexia) (0,7%), artralgia (1,1%), calor no local da injeção ($< 0,1\%$) e prurido no local da injeção (0,2%). Estas reações foram eventos adversos solicitados nos estudos COV001, COV002, COV003 e COV005, enquanto o estudo D8110C0001 não as incluiu como sintomas solicitados a serem reportados.

Relatos pós-comercialização de sintomas semelhantes à influenza

Alguns indivíduos relataram calafrios, tremores (em alguns casos rigidez) e aumento da temperatura corporal, possivelmente com sudorese, cefaleia (incluindo dores semelhantes à enxaqueca), náusea, mialgia e mal-estar, começando em até um dia da vacinação. Esses efeitos geralmente duram um ou dois dias. Se um paciente relatar febre anormalmente alta ou prolongada, ou outros sintomas, causas alternativas devem ser consideradas e aconselhamento apropriado deve ser fornecido para investigação diagnóstica e tratamento médico conforme necessário.

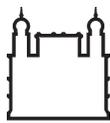
Resumo dos dados pós-comercialização

As seguintes reações adversas não foram observadas durante os ensaios clínicos e foram notificadas espontaneamente durante a utilização mundial pós-comercialização da **vacina covid-19 (recombinante)**.

Distúrbios do sistema imune: anafilaxia (frequência: desconhecida).

Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos: angioedema (frequência: desconhecida).

Distúrbios vasculares: uma combinação muito rara e grave de trombose e trombocitopenia incluindo síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS), em alguns casos acompanhada de hemorragia, foi observada com



uma frequência inferior a 1/100.000, incluindo trombose venosa em locais incomuns, como trombose dos seios venosos cerebrais, trombose da veia esplênica e trombose arterial, concomitante com trombocitopenia (vide seção Advertências e Precauções).

Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático: trombocitopenia (frequência: muito rara). A maioria dos eventos reportados ocorreu em indivíduos de 18-59 anos.

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.

10. SUPERDOSE

A experiência de superdose é limitada.

Não há tratamento específico para uma superdose com a **vacina covid-19 (recombinante)**. No caso de uma superdose, o indivíduo deve ser monitorado e receber tratamento sintomático conforme adequado.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS 1.1063.0156.001-4

Resp. Téc.: Maria da Luz F. Leal – CRF-RJ N° 3726

Registrado e fabricado por:

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos

Av. Brasil, 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro – Brasil – CEP: 21040-900

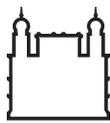
Indústria Brasileira

CNPJ: 33.781.055/0001-35

SAC: 0800 021 0310

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

DISPENSÇÃO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

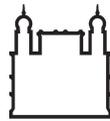


Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 06/08/2021.

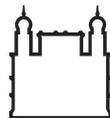


Histórico de Alteração da Bula

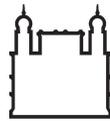
Dados da submissão eletrônica			Dados da Notificação/petição que altera a bula				Dados das alterações de Bula		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/03/2021	1025255210	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário - RDC 60/12.	29/01/2021	0 3 8 8 8 51/21-7	PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO	12/03/2021	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML
31/03/2021	1233368219	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	2. Resultados de eficácia 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML



09/04/2021	1365103210	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. Advertências e precauções	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML
23/04/2021	1557641218	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML



23/06/2021	2435120214	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML
14/07/2021	2 739898215	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML



06/08/2021		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS: 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML
------------	--	--	----	----	----	----	--------------------------------	--------	---------------------------------------