

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Comirnaty 30 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável  
Vacina de mRNA contra a COVID-19

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Frasco para injetáveis multidose com uma tampa roxa que tem de ser diluído antes da utilização.

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

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para dispersão injetável (concentrado estéril).

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

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

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

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

#### Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Comirnaty é administrado por via intramuscular após a diluição como uma dose única de 0,3 ml para indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos, independentemente do estado de vacinação anterior contra a COVID-19 (ver secções 4.4 e 5.1).

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

### Gravemente imunocomprometidos com idade igual ou superior a 12 anos

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos, de acordo com as recomendações nacionais (ver secção 4.4).

### População pediátrica

Existem formulações pediátricas disponíveis para lactentes com idade igual ou superior a 6 meses e crianças com menos de 12 anos de idade. Para mais informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de outras formulações.

A segurança e eficácia da vacina em lactentes com menos de 6 meses de idade não foram ainda estabelecidas.

### Idosos

Não são necessários ajustes da dose em idosos com  $\geq 65$  anos de idade.

### Modo de administração

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

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

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

O local preferencial é o músculo deltoide no braço.

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

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

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

Para instruções de descongelamento, manuseamento e eliminação da vacina, ver a secção 6.6.

## **4.3 Contraindicações**

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

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Rastreabilidade

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

### Recomendações gerais

#### Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados acontecimentos de anafilaxia. Deve estar imediatamente disponível tratamento médico e supervisão na eventualidade de uma reação anafilática após a administração da vacina.

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

#### Miocardite e pericardite

Existe um risco acrescido de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty. Estas doenças podem desenvolver-se em apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino (ver secção 4.8). Os dados disponíveis indicam que a maior parte dos casos recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais.

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

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

#### Reações relacionadas com ansiedade

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

#### Comorbilidades

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

#### Trombocitopenia e perturbações da coagulação

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

#### Indivíduos imunocomprometidos

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

#### Duração da proteção

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

#### Limitações da efetividade da vacina

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

#### Excipientes

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

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

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

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

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

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

##### Amamentação

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

##### Fertilidade

Os estudos com animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas**

Os efeitos de Comirnaty sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

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

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

No momento da análise do Estudo 2, com data de fecho de dados de 13 de março de 2021 para o período de seguimento controlado com placebo, em ocultação, até às datas de desocultação dos participantes, um total de 25 651 (58,2%) participantes (13 031 participantes que receberam

Comirnaty e 12 620 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 16 anos, foram acompanhados durante  $\geq 4$  meses após a segunda dose. Esta análise incluiu um total de 15 111 participantes (7704 participantes que receberam Comirnaty e 7407 participantes que receberam placebo) com idade entre os 16 e os 55 anos, e um total de 10 540 participantes (5327 participantes que receberam Comirnaty e 5213 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 56 anos.

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

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

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

Numa análise do seguimento da segurança de longa duração do Estudo 2, 2260 adolescentes (1131 que receberam Comirnaty e 1129 que receberam placebo) tinham entre 12 e 15 anos de idade. Destes, 1559 adolescentes (786 que receberam Comirnaty e 773 que receberam placebo) foram acompanhados durante  $\geq 4$  meses após a segunda dose de Comirnaty.

O perfil global de segurança de Comirnaty em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes nos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que receberam 2 doses, foram: dor no local da injeção ( $> 90\%$ ), fadiga e cefaleia ( $> 70\%$ ), mialgia e arrepios ( $> 40\%$ ), artralgia e pirexia ( $> 20\%$ ).

#### Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após a dose de reforço

Um subconjunto de participantes do Estudo 2 de Fase 2/3, com 306 adultos, com idade entre os 18 e 55 anos, que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty, aproximadamente, 6 meses (intervalo de 4,8 a 8,0 meses) depois de receberem a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 8,3 meses (intervalo de 1,1 a 8,5 meses) e 301 participantes foram seguidos durante  $\geq 6$  meses após a dose de reforço até à data de *cutoff* dos dados (22 de novembro de 2021).

O perfil global de segurança da dose de reforço foi semelhante ao que foi observado após 2 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade entre os 18 e 55 anos foram dor no local de injeção ( $> 80\%$ ), fadiga ( $> 60\%$ ), cefaleia ( $> 40\%$ ), mialgia ( $> 30\%$ ), arrepios e artralgia ( $> 20\%$ ).

No Estudo 4, um estudo controlado por placebo sobre a dose de reforço, participantes com idade igual ou superior a 16 anos do Estudo 2 receberam uma dose de reforço de Comirnaty (5081 participantes), ou placebo (5044 participantes), pelo menos, 6 meses após a segunda dose de Comirnaty. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 2,8 meses (intervalo de 0,3 a 7,5 meses) após a dose de reforço no período de seguimento em ocultação controlado por placebo até à data de fecho de dados (8 de fevereiro de 2022). Destes, 1281 participantes (895 com Comirnaty e 386 com placebo) foram seguidos durante  $\geq 4$  meses após a dose de reforço de Comirnaty. Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Um subconjunto de participantes do estudo 2 de Fase 2/3 composto por 825 adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty cerca de 11,2 meses (intervalo de 6,3 a 20,1 meses) após terem recebido a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 9,5 meses (intervalo de 1,5 a 10,7 meses) com base em dados até

à data de *cutoff* (3 de novembro de 2022). Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

#### Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após doses de reforço subsequentes

A segurança de uma dose de reforço de Comirnaty em participantes com idade igual ou superior a 12 anos foi extrapolada a partir de dados da segurança de estudos de uma dose de reforço de Comirnaty em participantes com idade igual ou superior a 18 anos.

Um subconjunto de 325 adultos com idade dos 18 aos  $\leq 55$  anos que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty 90 a 180 dias após terem recebido a 3.<sup>a</sup> dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty tinham uma mediana do tempo de seguimento de 1,4 meses à data de *cutoff* dos dados de 11 de março de 2022. As reações adversas mais frequentes nestes participantes foram dor no local de injeção ( $> 70\%$ ), fadiga ( $> 60\%$ ), cefaleias ( $> 40\%$ ), mialgia e arrepios ( $> 20\%$ ) e artralgia ( $> 10\%$ ).

Num subconjunto do estudo 4 (Fase 3), 305 adultos com  $> 55$  anos de idade que tinham completado 3 doses de Comirnaty, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty 5 a 12 meses após terem recebido a 3.<sup>a</sup> dose. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty tinham uma mediana do tempo de seguimento de, pelo menos, 1,7 meses à data de *cutoff* dos dados de 16 de maio de 2022. O perfil de segurança global para o reforço (quarta dose) de Comirnaty foi semelhante ao observado após o reforço (terceira dose) de Comirnaty. As reações adversas mais frequentes em participantes com  $> 55$  anos de idade foram dor no local de injeção ( $> 60\%$ ), fadiga ( $> 40\%$ ), cefaleias ( $> 20\%$ ), mialgia e arrepios ( $> 10\%$ ).

#### Dose de reforço após o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada

Não foram identificadas quaisquer questões novas de segurança em 5 estudos independentes sobre a utilização de uma dose de reforço de Comirnaty em indivíduos que tinham completado o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada (dose de reforço heteróloga) (ver secção 5.1).

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

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão indicadas em baixo de acordo com as seguintes categorias de frequência: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), Raros ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), Muito raros ( $< 1/10\ 000$ ), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Linfadenopatia <sup>a</sup>
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Reações de hipersensibilidade (p. ex., erupção cutânea, prurido, urticária <sup>b</sup> , angioedema <sup>b</sup> )
	Desconhecido	Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Tonturas <sup>d</sup> ; letargia
	Raros	Paralisia facial periférica aguda <sup>c</sup>
	Desconhecido	Parestesia <sup>d</sup> ; hipostesia <sup>d</sup>
Cardiopatias	Muito raros	Miocardite <sup>d</sup> ; pericardite <sup>d</sup>

Afeções gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia <sup>d</sup>
	Frequentes	Náuseas; vômitos <sup>d</sup>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Hiperidrose; suores noturnos
	Desconhecido	Eritema multiforme <sup>d</sup>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia; mialgia
	Pouco frequentes	Dor nas extremidades <sup>c</sup>
Doenças do sistema reprodutor e da mama	Desconhecido	Fluxo menstrual abundante <sup>h</sup>
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor no local de injeção; fadiga; arrepios; pirexia <sup>f</sup> ; tumefação no local de injeção
	Frequentes	Rubor no local de injeção
	Pouco frequentes	Astenia; mal-estar geral; prurido no local de injeção
	Desconhecido	Edema extenso do membro vacinado <sup>d</sup> ; edema facial <sup>g</sup>

- Em participantes com idade igual ou superior a 5 anos, foi observada uma frequência superior de linfadenopatia após uma dose de reforço ( $\leq 2,8\%$ ) do que após doses primárias ( $\leq 0,9\%$ ) da vacina.
- A categoria de frequência para urticária e angioedema foi raras.
- Durante o período de seguimento de segurança do ensaio clínico e até 14 de novembro de 2020, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda no grupo de placebo.
- Reação adversa determinada após a autorização.
- Refere-se ao braço vacinado.
- Observou-se uma maior frequência de pirexia após a segunda dose em comparação com a primeira dose.
- Na fase de pós-comercialização foi notificado edema facial em pessoas vacinadas com história de preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis.
- A maioria dos casos parece de natureza não grave e temporária.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Miocardite e pericardite*

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

Dois grandes estudos farmacoepidemiológicos europeus avaliaram o risco acrescido em jovens do sexo masculino após a segunda dose de Comirnaty. Um estudo demonstrou que, num período de 7 dias após a segunda dose, ocorreram cerca de mais 0,265 (IC de 95%: 0,255 - 0,275) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 12 e os 29 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas. Noutro estudo, num período de 28 dias após a segunda dose, registaram-se mais 0,56 (IC de 95%: 0,37 - 0,74) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 16 e os 24 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas.

Dados limitados indicam que o risco de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty em crianças com idade entre os 5 e 11 anos parece ser inferior do que entre os 12 e os 17 anos de idade.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação do INFARMED I.P. e que incluam o número de lote se disponível.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(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](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

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

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

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas virais, código ATC: J07BN01

##### Mecanismo de ação

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

##### Eficácia

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

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

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

de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 60 dias antes ou depois de receberem derivados sanguíneos/plasmáticos ou imunoglobulinas até ao final do estudo para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo.

A população para a análise do parâmetro primário de eficácia incluiu 36 621 participantes com idade igual ou superior a 12 anos (18 242 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 18 379 no grupo de placebo), sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda dose. Além disso, 134 participantes tinham entre 16 e 17 anos de idade (66 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 68 no grupo de placebo) e 1616 participantes tinham 75 anos de idade ou mais (804 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 812 no grupo de placebo).

Aquando da análise primária de eficácia, os participantes tinham sido seguidos para COVID-19 sintomática durante um total de 2214 pessoa-anos no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e durante um total de 2222 pessoa-anos no grupo de placebo.

Não houve diferenças clínicas significativas na eficácia global da vacina em participantes com risco de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbilidades que aumentem o risco de COVID-19 grave (p. ex., asma, índice de massa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, doença pulmonar crónica, diabetes *mellitus*, hipertensão).

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

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

<b>Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *</b>			
<b>Subgrupo</b>	<b>Vacina de mRNA contra a COVID-19 N<sup>a</sup> = 18 198 casos n1<sup>b</sup> Tempo de vigilância<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 18 325 casos n1<sup>b</sup> Tempo de vigilância<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Eficácia da vacina % (95% IC)<sup>e</sup></b>
Todos os participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 a 64 anos de idade	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 anos de idade ou mais	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 a 74 anos de idade	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 anos de idade ou mais	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = Número de participantes no grupo especificado.

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

- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- e. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância. IC não ajustado para multiplicidade.

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

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

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

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

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

<b>Subgrupo</b>	<b>Vacina de mRNA contra a COVID-19 N<sup>a</sup> = 20 998 casos n1<sup>b</sup> Tempo de vigilância<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 21 096 casos n1<sup>b</sup> Tempo de vigilância<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Eficácia da vacina % (95% IC<sup>e</sup>)</b>
Todos os participantes <sup>f</sup>	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 a 64 anos de idade	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 anos de idade ou mais	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 a 74 anos de idade	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 anos de idade ou mais	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

- a. N = Número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.

- e. O intervalo de confiança (IC) de 95%, bilateral, para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- f. Incluiu casos confirmados em participantes com 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19; 16 no grupo do placebo.

Na análise da eficácia atualizada, a eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da primeira ocorrência de COVID-19, 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 91,1% (IC 95% de 88,8% a 93,0%) durante o período em que as variantes Wuhan/tipo selvagem e Alfa eram as estirpes predominantes em circulação, em participantes na população de eficácia avaliável, com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

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

#### Eficácia contra a COVID-19 grave

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- c. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- d. Eficácia avaliada com base em toda a população (com intenção de tratar modificada) de eficácia disponível da Dose 1, a qual incluiu todos os participantes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose da intervenção em estudo.
- e. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 vai desde a Dose 1 até ao final do período de vigilância.
- f. Eficácia avaliada com base na população de eficácia avaliável (7 Dias), a qual incluiu todos os participantes elegíveis aleatorizados que receberam todas as doses da intervenção em estudo, conforme aleatorizados na janela predefinida, não apresentam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.
- g. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

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

Numa análise inicial do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (representando uma mediana da duração do seguimento de > 2 meses após a Dose 2) sem evidência de infeção prévia, não houve casos em 1005 participantes que receberam a vacina e 16 casos em 978 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 75,3; 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 18 casos em 1110 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 78,1; 100,0).

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

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos sem evidência de infeção prévia, não houve casos em 1057 participantes que receberam a vacina e 28 casos em 1030 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 86,8; 100,0) durante o período em que a variante Alfa era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 30 casos em 1109 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 87,5; 100,0).

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

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

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

A efetividade de uma dose de reforço de Comirnaty baseou-se numa avaliação de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra o SARS-CoV-2 (USA\_WA1/2020) no Estudo 2. Neste estudo, a dose de reforço foi administrada 5 a 8 meses (mediana de 7 meses) após a segunda dose. No Estudo 2, a comparação das análises dos NT50 1 mês após a dose de reforço em relação a 1 mês após a série primária, em indivíduos entre os 18 e 55 anos de idade que não apresentavam qualquer evidência serológica ou virológica de infeção prévia pelo SARS-CoV-2 até 1 mês após a vacinação de reforço, demonstraram não inferioridade tanto para o rácio da média geométrica (GMR) como para a

diferença nas taxas de resposta serológica. A resposta serológica de um participante foi definida como a obtenção de uma subida  $\geq 4$  vezes nos NT50 em relação ao início do estudo (antes da série primária). Estas análises estão resumidas na Tabela 5.

**Tabela 5. Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título)<sup>†</sup> (SARS-CoV-2 USA\_WA1/2020) – comparação do GMT e da taxa de resposta serológica entre 1 mês após a dose de reforço e 1 mês após a série primária – participantes entre os 18 e 55 anos de idade sem evidência de infeção até 1 mês após a dose de reforço\* – população de imunogenicidade avaliável para a dose de reforço<sup>±</sup>**

	N	1 mês após a dose de reforço (IC 95%)	1 mês após a série primária (IC 95%)	1 mês após a dose de reforço - 1 mês após a série primária (IC 97,5%)	Satisfaz o objetivo de não inferioridade (S/N)
<b>Média geométrica de 50% de títulos neutralizantes (GMT<sup>b</sup>)</b>	212 <sup>a</sup>	2466,0 <sup>b</sup> (2202,6; 2760,8)	755,7 <sup>b</sup> (663,1; 861,2)	3,26 <sup>c</sup> (2,76; 3,86)	S <sup>d</sup>
<b>Taxa de resposta serológica (%) para 50% de títulos neutralizantes<sup>†</sup></b>	200 <sup>e</sup>	199 <sup>f</sup> 99,5% (97,2%; 100,0%)	190 <sup>f</sup> 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5% <sup>g</sup> (1,0%; 7,9% <sup>h</sup> )	S <sup>i</sup>

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

<sup>†</sup> Foram determinados NT50 do SARS-CoV-2 utilizando o Ensaio de Microneutralização do Vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus repórter fluorescente derivado da estirpe USA\_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra de NT50 é definida como a diluição de soro recíproca com a qual 50% do vírus é neutralizado.

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

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

- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados em ambos os pontos temporais de colheita de amostras, na janela especificada.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição t de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- Os GMR e IC de 97,5% bilaterais foram calculados por exponenciação das diferenças médias dos logaritmos do ensaio e dos IC correspondentes (com base na distribuição t de Student).
- É declarada não inferioridade se o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para o GMR for  $> 0,67$  e a estimativa pontual do GMR for  $\geq 0,80$ .
- n = Número de participantes com resultados válidos e determinados de ensaio para o ensaio especificado, no início do estudo, 1 mês após a Dose 2 e 1 mês após a dose de reforço na janela especificada. Estes valores são os denominadores para o cálculo das percentagens.
- Número de participantes com resposta serológica para o ensaio indicado com a dada dose/ponto temporal de colheita da amostra.
- Diferença em termos de proporções, expressa em percentagem (1 mês após a dose de reforço – 1 mês após a Dose 2).
- IC bilateral de Wald, ajustado, para a diferença em termos de proporções, expressa em percentagem.

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

Eficácia relativa da vacina em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após a dose de reforço

Uma análise de eficácia preliminar do Estudo 4, um estudo controlado por placebo sobre a dose de reforço realizado com, aproximadamente, 10 000 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que foram incluídos a partir do Estudo 2, avaliou os casos confirmados de COVID-19 acumulados no período de, pelo menos, 7 dias após a vacinação de reforço até à data de fecho de dados de 5 de outubro de 2021, o que representa uma mediana de 2,5 meses de seguimento após a dose de reforço. A dose de reforço foi administrada 5 a 13 meses (mediana de 11 meses) após a segunda dose. Foi avaliada a eficácia da vacina com a dose de reforço de Comirnaty após a série primária relativa ao grupo de reforço placebo que apenas recebeu a dose da série primária.

A informação sobre a eficácia relativa da vacina nos participantes com idade igual ou superior a 16 anos sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 é apresentada na Tabela 6. A eficácia relativa da vacina nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 foi de 94,6% (intervalo de confiança de 95% entre 88,5% e 97,9%), semelhante à verificada nos participantes sem evidência de infeção prévia. Os casos primários de COVID-19 observados no período de 7 dias após a vacinação de reforço foram 7 casos primários no grupo de Comirnaty e 124 casos primários no grupo de placebo.

**Tabela 6. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a vacinação de reforço – participantes com idade igual ou superior a 16 anos sem evidência de infeção – população com eficácia avaliável**

<b>Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a dose de reforço em participantes sem evidência de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *</b>			
	<b>Comirnaty N<sup>a</sup> = 4695 casos n1<sup>b</sup> Tempo de vigilância<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 4671 casos n1<sup>b</sup> Tempo de vigilância<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Eficácia relativa da vacina<sup>e</sup> % (95% IC<sup>f</sup>)</b>
Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a vacinação de reforço	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

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

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

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a vacinação de reforço até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- Eficácia relativa da vacina do grupo de reforço de Comirnaty em relação ao grupo de placebo (não reforço).
- O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia relativa da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

Imunogenicidade de uma dose de reforço após o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada

A efetividade de uma dose de reforço com Comirnaty (30 µg) em indivíduos que completaram o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada (dose de reforço heteróloga) é inferida a partir de dados de imunogenicidade de um estudo independente dos National Institutes of Health (NIH), o ensaio clínico de Fase 1/2 sem ocultação (NCT04889209), conduzido nos Estados Unidos. Neste estudo, os adultos (intervalo de 19 a 80 anos de idade) que tinham completado o esquema de vacinação primário com um esquema de 2 doses de Moderna 100 µg (N = 51, idade média de 54±17), uma dose única de Janssen (N = 53, idade média de 48±14) ou um esquema de 2 doses de Comirnaty 30 µg (N = 50, idade média de 50±18), pelo menos 12 semanas antes do recrutamento e que não comunicaram quaisquer antecedentes de infecção por SARS-CoV-2, receberam uma dose de reforço de Comirnaty (30 µg). O reforço com Comirnaty induziu um aumento de 36, 12 e 20 vezes o GMR dos títulos neutralizantes após as doses primárias de Janssen, Moderna e Comirnaty, respectivamente.

Também se avaliou o reforço heterólogo com Comirnaty no estudo CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), um ensaio de Fase 2, multicêntrico, aleatorizado, controlado, com a vacinação de reforço com a terceira dose contra a COVID-19, no qual 107 participantes adultos (idade mediana de 71 anos de idade, intervalo interquartil de 54 a 77 anos de idade) foram aleatorizados pelo menos 70 dias após 2 doses da vacina contra a COVID-19 da AstraZeneca. Após a série primária com a vacina contra a COVID-19 da AstraZeneca, a alteração no anticorpo neutralizante NT50 para o pseudovírus (tipo selvagem) aumentou 21,6 vezes com o reforço heterólogo com a Comirnaty (n = 95).

Imunogenicidade em participantes com > 55 anos de idade – após uma dose de reforço (quarta dose) de Comirnaty (30 µg)

Numa análise interina de um subconjunto do estudo 4 (subestudo E), 305 participantes com > 55 anos de idade que completaram um esquema de 3 doses de Comirnaty receberam Comirnaty (30 µg) como dose de reforço (quarta dose) 5 a 12 meses após terem recebido a 3.<sup>a</sup> dose. Para os dados do subconjunto de imunogenicidade, consultar a Tabela 7.

Imunogenicidade em participantes dos 18 aos ≤ 55 anos de idade – após uma dose de reforço (quarta dose) de Comirnaty (30 µg)

No subestudo D (um subconjunto do estudo 2 [Fase 3] e do estudo 4 [Fase 3]), 325 participantes dos 18 aos ≤ 55 anos de idade que completaram um esquema de 3 doses de Comirnaty receberam Comirnaty (30 µg) como dose de reforço (quarta dose) 90 a 180 dias após terem recebido a 3.<sup>a</sup> dose. Para os dados do subconjunto de imunogenicidade, consultar a Tabela 7.

**Tabela 7. Resumo dos dados de imunogenicidade de participantes do subestudo D C4591031 (conjunto totalmente expandido da coorte 2) e do subestudo E (subconjunto da imunogenicidade da coorte expandida) que receberam Comirnaty 30 µg como reforço (quarta dose) – participantes sem evidência de infecção até 1 mês após a dose de reforço – população de imunogenicidade avaliável**

GMT	Dose/ Ponto temporal da colheita <sup>a</sup>	Subestudo D (18 a ≤ 55 anos de idade) Comirnaty 30 µg		Subestudo E (> 55 anos de idade) Comirnaty 30 µg	
		N <sup>b</sup>	GMT (IC de 95% <sup>d</sup> )	N <sup>b</sup>	GMT (IC de 95% <sup>d</sup> )
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (título)	1/Pré-vacinação	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 mês	228	1063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 – estirpe	1/Pré-vacinação	226	3999,0 (3529,5; 4531,0)	179	1389,1 (1142,1; 1689,5)

de referência – NT50 (título)	1/1 mês	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)
<b>Taxa de resposta serológica 1 mês após a 4.ª dose</b>		<b>N<sup>c</sup></b>	<b>n<sup>e</sup> (%) (IC de 95%<sup>f</sup>)</b>	<b>N<sup>c</sup></b>	<b>n<sup>e</sup> (%) (IC de 95%<sup>f</sup>)</b>
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (título)	1/1 mês	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 – estirpe de referência – NT50 (título)	1/1 mês	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

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

Nota: a mediana do tempo entre a Dose 3 e a Dose 4 de Comirnaty 30 µg é de 4,0 meses para a Coorte 2 do subestudo D e de 6,3 meses para a coorte expandida do subestudo E.

Nota: conjunto totalmente expandido do subestudo D = Coorte 2 excluindo o grupo sentinela; subconjunto de imunogenicidade do subestudo E = uma amostra aleatória de 230 participantes em cada grupo de vacina, selecionados da coorte expandida

Nota: foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (antes da colheita de amostras de sangue 1 mês após a vacinação do estudo) de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 (i.e., anticorpos com N-ligante [soro] negativos nas visitas de vacinação do estudo e 1 mês após a vacinação do estudo, um teste NAAT negativo [exsudado nasal] na visita de vacinação e em qualquer visita não programada anterior à colheita de amostras de sangue 1 mês após a vacinação do estudo) e que não tinham história clínica de COVID-19.

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

- Tempos especificados no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no referido ponto temporal de colheita.
- N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, no ponto temporal da pré-vacinação e no referido ponto temporal de colheita.
- Os GMT e IC de 95% bilaterais foram calculados por exponenciação do logaritmo médio dos títulos e dos IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos como  $0,5 \times$  LLOQ.
- n = Número de participantes com resposta serológica para o ensaio indicado no referido ponto temporal de colheita.
- IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.

### População pediátrica

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

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Não aplicável.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

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

## Toxicidade geral

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

## Genotoxicidade/Carcinogenicidade

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

## Toxicidade reprodutiva

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

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

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

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

Colesterol

Cloreto de potássio

Fosfato monopotássico

Cloreto de sódio

Fosfato dissódico di-hidratado

Sacarose

Água para preparações injetáveis

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Prazo de validade**

#### Frasco para injetáveis por abrir

#### *Frasco para injetáveis congelado*

2 anos se conservado a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

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

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

#### Frasco para injetáveis descongelado

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

Durante este prazo de validade de 1 mês a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, pode ser utilizado um período até 48 horas para o transporte.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Medicamento diluído

A estabilidade química e física, incluindo durante o transporte, foi demonstrada durante 6 horas a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C após diluição em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

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

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

Embalagens de 195 frascos para injetáveis.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

##### Instruções de manuseamento antes da utilização

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

- **Verifique se** o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico roxa** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty 30 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável** (idade igual ou superior a 12 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- O frasco para injetáveis é conservado congelado e tem de ser descongelado antes da diluição. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar; uma embalagem de 195 frascos para injetáveis pode demorar 3 horas a descongelar. Em alternativa, os frascos para injetáveis congelados também podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C para uso imediato.
- O frasco para injetáveis por abrir pode ser **conservado por um período até 1 mês a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso. Durante este prazo de validade de 1 mês a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, pode ser utilizado um período de até 48 horas para o transporte.
- Deixe o frasco para injetáveis descongelado atingir a temperatura ambiente. Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 2 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

##### Diluição

- Inverta suavemente o frasco para injetáveis 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas e opacas de cor branca a esbranquiçada.
- A vacina descongelada tem de ser diluída no frasco para injetáveis de origem com **1,8 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)**, utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 e técnica asséptica.
- Iguale a pressão do frasco para injetáveis antes de retirar a agulha da rolha de borracha do frasco

- para injetáveis, retirando 1,8 ml de ar para dentro da seringa de diluição vazia.
- Inverta suavemente 10 vezes a dispersão diluída. Não agite.
  - A vacina diluída tem de apresentar-se como uma dispersão esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.
  - Os frascos para injetáveis diluídos devem ser marcados com a **data e hora de eliminação** apropriadas.
  - **Após a diluição**, conservar entre 2 °C a 30 °C e utilizar num período de **6 horas**, incluindo qualquer tempo de transporte.
  - Não congelar nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

#### Preparação de doses de 0.3 ml

- Após a diluição, o frasco para injetáveis contém 2,25 ml, a partir dos quais é possível extrair 6 doses de 0,3 ml.
- Utilizando uma técnica asséptica, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antisséptica de utilização única.
- Retire 0,3 ml de Comirnaty.  
Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 6 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco para injetáveis.
- Cada dose tem de conter 0,3 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,3 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 6 horas após a diluição.

#### Eliminação

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

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/20/1528/001

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

Data da primeira autorização: 21 de dezembro de 2020  
Data da última renovação: 10 de outubro de 2022

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

05/12/2023

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