



Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5
vacina covid-19 bivalente (Original + Ômicron BA.4/BA.5)

Essa bula foi aprovada para uso emergencial pela ANVISA em 22/11/2022.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5

Nome genérico: vacina covid-19 bivalente (Original + Ômicron BA.4/BA.5)

APRESENTAÇÕES

Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 (não diluir) 15/15 mcg por dose para pessoas com 12 anos de idade ou mais: cada frasco contém 2,25 mL de suspensão injetável diluída (6 doses/frasco) em embalagens com 10 e 195 frascos com tampa cinza.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 12 ANOS DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5:

Cada dose da vacina (15/15 mcg) contém:

vacina covid-19 cepa Original* 15 mcg

vacina covid-19 cepa Ômicron BA.4/BA.5* 15 mcg

*Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 é composto de RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples, com estrutura 5-cap altamente purificado, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos modelos de DNA correspondentes, codificando a proteína S (spike) do coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (Original e Ômicron BA.4/BA.5).

Excipientes** q.s.p.

**Excipientes: di-hexildecanoato de di-hexilaminobutanol, ditetradecilmetoxipoli(etileno)glicolacetamida, levoalfafosfatidilcolina distearoila, colesterol, sacarose, trometamina, cloridrato de trometamina, água para injetáveis.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 15/15 mcg por dose de dispersão é indicada para a imunização ativa para prevenir a doença COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos que tenham recebido anteriormente pelo menos um esquema de vacinação primária contra COVID-19.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 (adaptada à Ômicron)

A eficácia de uma dose de reforço de Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 é baseada nos dados sobre eficácia da vacinação primária e de reforço com a vacina Comirnaty® e na imunogenicidade de uma segunda dose de reforço com a vacina Comirnaty® Bivalente BA.1.

Imunogenicidade relativa da vacina em participantes com mais de 55 anos de idade – após uma dose de reforço de Comirnaty® Bivalente BA.1 (quarta dose)

O estudo 4 (Subestudo E do Estudo C4591031) é um estudo de fase 3, intervencional, randomizado, triplo cego (participante, agente de saúde e investigador) que avalia a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de Comirnaty® (30 mcg e 60 mcg), Comirnaty® Monovalente BA.1 (30 mcg e 60 mcg) e Comirnaty® Bivalente BA.1 (15/15mcg e 30/30mcg), administrado em dose única, em adultos que receberam 3 doses anteriores de Comirnaty® (30 mcg).

Em uma análise de um subconjunto desse Estudo 4 (Subestudo E), 610 adultos com mais de 55 anos de idade que completaram uma série de 3 doses de Comirnaty® receberam 1 das seguintes vacinas como dose de reforço (quarta dose): Comirnaty® (30 mcg) ou Comirnaty® Bivalente BA.1 (15/15mcg). As taxas médias geométricas de anticorpos neutralizantes (GMRs) e as taxas de resposta sorológica foram avaliadas 1 mês após a vacinação de reforço de Comirnaty® Bivalente BA.1 (15/15 mcg). A dose de reforço Comirnaty® Bivalente BA.1 (15/15 mcg) foi administrada 4,7 a 11,5 meses (mediana de 6,3 meses) após a terceira dose.

O objetivo primário da análise foi avaliar a superioridade em relação ao nível de títulos de anticorpos neutralizantes e a não inferioridade em relação à taxa de resposta sorológica contra variante Ômicron induzida por uma dose de Comirnaty® Bivalente BA.1 (15/15 mcg) em relação à resposta provocada por uma dose de Comirnaty® (30 mcg) administrada como quarta dose em participantes que receberam previamente Comirnaty® com mais de 55 anos de idade.

A superioridade de Comirnaty® Bivalente BA.1 (15/15 mcg) para Comirnaty® (30 mcg) foi atendida, pois o limite inferior do IC bilateral de 95% para GMR foi > 1 (Tabela 1).

A diferença nas proporções de participantes que obtiveram resposta sorológica entre o grupo Ômicron BA.1 (15/15 mcg) e o grupo Comirnaty® (30 mcg) foi de 14,6 (IC 95% bilateral: 4,0, 24,9). A não inferioridade foi atendida, pois o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença nas porcentagens de participantes com resposta sorológica foi >-5% (Tabela 2).

Tabela 1: Subestudo E – Taxas médias geométricas para comparação entre grupos de vacinas - participantes sem evidência de infecção até 1 mês após a Dose 4 - coorte expandida - subconjunto de imunogenicidade - participantes com mais de 55 anos de idade - população de imunogenicidade avaliável

Ensaio	Grupo de vacinas (como randomizado)	Tempo de amostragem ponto ^a	N ^b	GMT IC de 95% ^c	GMR IC de 95% ^d
Ensaio de neutralização de SARS-CoV-2 - Omicron BA.1 - NT50 (título)	Comirnaty® (30 mcg)	1 mês	163	455,8 (365,9, 567,6)	
	Comirnaty® Bivalente BA.1 (15/15 mcg)	1 mês	178	711,0 (588,3, 859,2)	1,56 (1,17, 2,08)

Abreviações: GMR = taxa média geométrica; GMT = título médio geométrico; LLOQ = limite inferior de quantificação; N ligante = ligação às nucleoproteínas da SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação do ácido nucleico; NT50 = título neutralizante a 50%; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave. Nota: Subconjunto de imunogenicidade = uma amostra aleatória de 230 participantes em cada grupo de vacina selecionado da coorte expandida.

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência sorológicas ou virológicas (coleta da amostra de sangue antes de 1 mês após vacinação em estudo) de infecção anterior por SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos de ligação N (soro) negativos nas visitas de vacinação em estudo e 1 mês após a vacinação em estudo, resultado negativo de NAAT (esfregaço nasal) na visita de vacinação em estudo e qualquer visita não programada antes da coleta de amostra de sangue de 1 mês após a vacinação em estudo] e sem antecedente médico de COVID-19.

- Tempo especificado pelo protocolo para coleta de amostra de sangue.
- n = número de participantes com resultados de doseamento válidos e determinados para o ensaio especificado no momento de amostragem determinado.
- Os GMTs e os ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação do logaritmo médio dos títulos e os ICs correspondentes (com base na distribuição do Student t). Os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- As GMRs e os ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação das diferenças médias nos logaritmos dos títulos [grupo da vacina na linha correspondente - Comirnaty® (30 mcg)] e o IC correspondente (com base na distribuição do Student t).

Tabela 2: Subestudo E - Número (%) de participantes que obtiveram resposta sorológica – participantes sem evidência de infecção até 1 mês após a Dose 4 – coorte expandida – subconjunto de imunogenicidade – participantes com mais de 55 anos de idade – população de imunogenicidade avaliável

Ensaio	Grupo de vacinas (como randomizado)	Tempo de amostragem ponto ^a	N ^b	n ^c (%) (IC de 95% ^d)	Diferença % ^e (IC de 95% ^f)
Ensaio de neutralização de SARS-CoV-2 - Omicron BA.1 - NT50 (título)	Comirnaty® (30 mcg)	1 mês	149	85 (57,0) (48,7, 65,1)	
	Comirnaty® Bivalente BA.1 (15/15 mcg)	1 mês	169	121 (71,6) (64,2, 78,3)	14,6 (4,0, 24,9)

Abreviações: LLOQ = limite inferior de quantificação; N ligante = ligação às nucleoproteínas da SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação do ácido nucleico; NT50 = título neutralizante a 50%; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

Nota: Subconjunto de imunogenicidade = uma amostra aleatória de 230 participantes em cada grupo de vacina selecionado da coorte expandida.

Nota: A resposta sorológica é definida como um aumento ≥ 4 vezes maior do que a linha de base (antes da vacinação do estudo). Se a medição na linha de base estiver abaixo do LLOQ, a medida pós-vacinação de $\geq 4 \times \text{LLOQ}$ é considerada uma resposta sorológica.

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência sorológicas ou virológicas (coleta da amostra de sangue antes de 1 mês após vacinação em estudo) de infecção anterior por SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos de ligação N (soro) negativos nas visitas de vacinação em estudo e 1 mês após a vacinação em estudo, resultado negativo de NAAT (esfregaço nasal) na visita de vacinação em estudo e qualquer visita não programada antes da coleta de amostra de sangue de 1 mês após a vacinação em estudo] e sem antecedente médico de COVID-19.

- Tempo especificado pelo protocolo para coleta de amostra de sangue.
- N = número de participantes com resultados de doseamento válidos e determinados para o ensaio especificado no momento de amostragem determinado. Este valor é o denominador para o cálculo da porcentagem.

- c. n = Número de participantes com resposta sorológica em 1 mês após a vacinação para o determinado ensaio.
- d. IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.
- e. Diferença nas proporções, expressa em porcentagem [grupo da vacina na linha correspondente - Comirnaty® (30 mcg)].
- f. IC bilateral baseado no método de Miettinen e Nurminen para a diferença de proporções, expresso em porcentagem.

Para obter detalhes sobre os dados de eficácia de Comirnaty® 30 mcg, consulte a bula de Comirnaty® 30 microgramas/dose na seção 2. Resultados de Eficácia.

Imunogenicidade da vacina em participantes de 18 a ≤ 55 anos de idade – após uma dose de reforço de Comirnaty® ou Ômicron monovalente BA.1 (quarta dose)

Em um subconjunto do Estudo 2 (Fase 3) e Estudo 4 (Fase 3), 640 participantes de 18 a ≤ 55 anos de idade que completaram 3 doses de Comirnaty® receberam um 1 das seguintes como dose de reforço (quarta dose): Comirnaty® (30 mcg) ou Ômicron BA.1 monovalente 90 a 180 dias após receber a Dose 3.

No subconjunto de imunogenicidade primária de participantes sem evidência prévia de infecção até 1 mês após a Dose 4, a proporção de GMTs para o grupo monovalente Ômicron BA.1 para o grupo Comirnaty® GMR foi de 1,75 (IC bilateral de 95%: 1,39, 2,22) (Tabela 3).

O limite inferior do IC de 95% bilateral para GMR foi > 1, o que atende ao critério de superioridade simples pré-especificado. Portanto, a superioridade de Ômicron BA.1 monovalente para Comirnaty® para a variante Ômicron foi alcançada com base no GMR em 1 mês após a Dose 4.

A diferença nas proporções de participantes que obtiveram resposta sorológica entre o grupo Ômicron BA.1 monovalente e o grupo Comirnaty® foi de 23,0% (IC de 95% bilateral: 11,1, 34,3) (Tabela 4), o critério de não inferioridade (limite inferior do IC de 95% bilateral > -5) foi alcançado.

Tabela 3: Subestudo D – Taxas médias geométricas para comparação entre grupos de vacinas - coorte 2 - subconjunto de imunogenicidade primária - participantes sem evidência de infecção até 1 mês após a Dose 4 - população de imunogenicidade avaliável

		Grupo de vacina (como randomizado)				
		Ômicron BA.1 monovalente (30 mcg)		Comirnaty® (30 mcg)		Ômicron BA.1 monovalente / Comirnaty®
Ensaio	Dose/ponto de tempo de amostragem ^a	n ^b	GMT ^c (IC de 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC de 95% ^c)	GMR ^d (IC de 95% ^d)
Ensaio de neutralização de SARS-CoV-2 - Omicron BA.1 - NT50 (título)	1/1 mês	132	1929,2 (1631,5, 2281,1)	141	1099,6 (932,0, 1297,4)	1,75 (1,39, 2,22)

Abreviações: GMR = taxa média geométrica; GMT = título médio geométrico; LLOQ = limite inferior de quantificação; N ligante = ligação às nucleoproteínas da SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação do ácido nucleico; NT50 = título neutralizante a 50%; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência sorológicas ou virológicas (coleta da amostra de sangue antes de 1 mês após a primeira vacinação em estudo) de infecção anterior por SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos de ligação N (soro) negativos nas visitas da primeira vacinação em estudo e 1 mês após a primeira vacinação em estudo, resultado negativo de NAAT (esfregaço nasal) na visita da primeira vacinação em estudo e qualquer visita não programada antes da coleta de amostra de sangue de 1 mês após a primeira vacinação em estudo] e sem antecedente médico de COVID-19.

a. Tempo especificado pelo protocolo para coleta de amostra de sangue.

b. n = número de participantes com resultados de doseamento válidos e determinados para o ensaio especificado no momento de amostragem determinado.

- c. Os GMTs e os ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação do logaritmo médio dos títulos e os ICs correspondentes (com base na distribuição do Student t). Os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. As GMRs e os ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação das diferenças médias nos logaritmos dos títulos [Ômicron BA.1 monovalente (30 mcg) - Comirnaty® (30 mcg)] e o IC correspondente (com base na distribuição do Student t).

Tabela 4: Subestudo D - Diferença nas porcentagens de participantes com resposta sorológica - coorte 2 – subconjunto de imunogenicidade primária - participantes sem evidência de infecção até 1 mês após a Dose 4 - população de imunogenicidade avaliável

		Grupo de vacina (como randomizado)				Diferença
		Ômicron BA.1 monovalente (30 mcg)		Comirnaty® (30 mcg)		
Ensaio	Dose/ponto de tempo amostragem ^a	N ^a	n ^b (%) (IC de 95% ^c)	N ^a	n ^b (%) (IC de 95% ^c)	% ^d (IC 95% ^e)
Ensaio de neutralização de SARS-CoV-2 - Ômicron BA.1 - NT50 (título)	1/1 mês	130	81 (62,3) (53,4, 70,7)	140	55 (39,3) (31,1, 47,9)	23,0 (11,1, 34,3)

Abreviaturas: LLOQ = limite inferior de quantificação; N ligante = ligação às nucleoproteínas da SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação do ácido nucleico; NT50 = título neutralizante a 50%; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

Nota: A resposta sorológica é definida como alcançar um aumento ≥ 4 vezes da linha de base (antes da primeira dose da vacinação em estudo). Se a medição da linha de base estiver abaixo do LLOQ, a medição pós-vacinação de $\geq 4 \times \text{LLOQ}$ é considerada resposta sorológica.

Nota: Subconjunto de imunogenicidade primária = uma amostra aleatória de 175 participantes em cada grupo de vacina selecionado do conjunto expandido completo.

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência sorológicas ou virológicas (coleta da amostra de sangue antes de 1 mês após a primeira vacinação em estudo) de infecção anterior por SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos de ligação N (soro) negativos nas visitas da primeira vacinação em estudo e 1 mês após a primeira vacinação em estudo, resultado negativo de NAAT (esfregaço nasal) na visita da primeira vacinação em estudo e qualquer visita não programada antes da coleta de amostra de sangue de 1 mês após a primeira vacinação em estudo] e sem antecedente médico de COVID-19.

- a. N = número de participantes com resultados de doseamento válidos e determinados para o ensaio especificado no momento de pré-vacinação e no momento de amostragem fornecido. Este valor é o denominador para o cálculo da porcentagem.
- b. n = Número de participantes com resposta sorológica para o determinado ensaio no momento de amostragem determinado.
- c. IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.
- d. Diferença nas proporções, expressa em porcentagem [Ômicron BA.1 monovalente (30 mcg) - Comirnaty® (30 mcg)].
- e. IC bilateral baseado no método de Miettinen e Nurminen para a diferença de proporções, expresso em porcentagem.



3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O RNA mensageiro com nucleosídeo modificado em Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 está formulado em nanopartículas lipídicas, permitindo que o RNA entre nas células hospedeiras para permitir a expressão transitória do antígeno S do vírus SARS-CoV-2. A vacina induz imunidade celular e produção de anticorpos neutralizantes contra o antígeno spike (S), o que pode contribuir para a proteção contra a COVID-19.

Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

Dados de segurança pré-clínica

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 não deve ser administrada a indivíduos com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da vacina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

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

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

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

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

Miocardite e pericardite

Casos muito raros de miocardite e pericardite foram relatados após vacinação com Comirnaty®. Normalmente, os casos ocorreram com mais frequência em homens mais jovens e após a segunda dose da vacina e em até 14 dias após a vacinação. Com base nos dados acumulados, as taxas de relato de miocardite e pericardite após a série primária em crianças com idades de 5 a <12 anos são menores do que em idades de 12 a 17 anos. As taxas de miocardite e pericardite em doses de reforço não parecem ser maiores do que após a segunda dose na série primária. Geralmente os casos são leves e os indivíduos tendem a se recuperar dentro de um curto período de tempo após o tratamento padrão e repouso. Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de miocardite e pericardite em vacinados. 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.

A administração de Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 deve ser adiada em indivíduos que apresentem doença febril aguda grave.

Indivíduos recebendo terapia anticoagulante ou aqueles com distúrbios hemorrágicos que contraindiquem a injeção intramuscular não devem receber a vacina, a menos que o benefício potencial supere claramente o risco da administração.

Indivíduos imunocomprometidos



Pessoas imunocomprometidas, incluindo indivíduos recebendo terapia imunossupressora, podem ter uma resposta imune diminuída à vacina.

A eficácia, a segurança e a imunogenicidade da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles recebendo tratamento imunossupressor. A eficácia de Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 pode ser inferior em indivíduos imunocomprometidos.

Duração da proteção

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

Alguns indivíduos podem apresentar respostas relacionadas ao estresse associadas ao próprio processo de vacinação. As respostas relacionadas ao estresse são temporárias e se resolvem por conta própria. Eles podem incluir tonturas, desmaios, palpitações, aumento da frequência cardíaca, alterações na pressão arterial, sensação de falta de ar, sensação de formigamento, suor e/ou ansiedade. Os indivíduos devem ser aconselhados a levar os sintomas à atenção do fornecedor da vacinação para avaliação e devem ser tomadas precauções para evitar ferimentos causados por desmaios.

Tal como em qualquer vacina, é possível que a vacinação com Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 não proteja todos os indivíduos que receberem a vacina.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Os efeitos de Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados no item 9. Reações Adversas podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Ainda não há dados disponíveis sobre o uso de Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 durante a gravidez.

Lactação

Ainda não há dados disponíveis sobre o uso de Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 durante a amamentação.

Fertilidade

Não se sabe se Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 tem impacto na fertilidade.

Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação.

Não misture Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 com outras vacinas/produtos na mesma seringa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 (para pessoas com 12 anos de idade ou mais), tampa cinza, pode ser armazenado em uma geladeira entre 2 °C e 8 °C por um único período de até 10 semanas, não excedendo a data de validade original (EXP). Alternativamente, a vacina pode ser armazenada em um freezer de -90 °C a -60 °C. O prazo de validade para armazenamento entre -90 °C e -60 °C está impresso no frasco e no cartucho após “EXP”.



A vacina pode ser recebida congelada entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada também pode ser armazenada entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após o recebimento. Ao mover o produto para um armazenamento entre 2 °C e 8 °C, o prazo de validade atualizado deve ser escrito na embalagem externa e a vacina deve ser usada ou descartada dentro do prazo de validade atualizado. A data de validade original deve ser riscada.

Se a vacina for recebida entre 2 °C e 8 °C, deve ser armazenada entre 2 °C e 8 °C. Verifique se a data de validade foi atualizada para refletir a data de validade refrigerada e se a data de validade original foi riscada.

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Durante o armazenamento, minimize a exposição à luz ambiente e evite a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta.

Quando conservada congelada entre -90 °C e -60 °C, a vacina também pode ser descongelada entre 2 °C e 8 °C ou à temperatura ambiente (até 30 °C).

Uma vez descongelada, a vacina não pode ser congelada novamente.

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

Prazo de validade

Frasco fechado

12 meses quando armazenado a temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 (para pessoas com 12 anos de idade ou mais), tampa cinza, será recebido congelado entre -90 °C e -60 °C. As vacinas congeladas também podem ser armazenadas entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após o recebimento.

Uma vez retirado do armazenamento de congelamento, o frasco fechado pode ser armazenado em uma geladeira entre 2 °C e 8 °C durante um período único de 10 semanas, não excedendo o prazo de validade impresso (EXP).

Ao mover o produto para um armazenamento entre 2 °C e 8 °C, a data de validade atualizada deve ser escrita na embalagem externa e a vacina deve ser usada ou descartada até a data de validade atualizada. A data de validade original deve ser riscada.

Se a vacina for recebida entre 2 °C e 8 °C, deve ser armazenada entre 2 °C e 8 °C. Verifique se a data de validade na embalagem externa foi atualizada para refletir a data de validade do armazenamento em geladeira e se a data de validade original foi riscada.

Quando armazenada congelada entre -90 °C e -60 °C, a vacina pode ser descongelada a 2 °C a 8 °C ou a temperaturas de até 30 °C.

Antes do uso, os frascos fechados podem ser armazenados por até 12 horas em temperaturas entre 8 °C e 30 °C.

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

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

Frasco aberto

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 12 horas a uma temperatura entre 2 °C e 25 °C. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura exclua os riscos de contaminação microbiana, o produto deve ser utilizado imediatamente após a primeira punção. É fortemente recomendado que o produto após aberto seja mantido entre 2 °C e 8 °C, considerando as possíveis variações climáticas. O produto aberto não utilizado no período de 12 horas deverá ser descartado.

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



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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: dispersão congelada branca a esbranquiçada.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 é indicada apenas para dose de reforço, para indivíduos que receberam pelo menos um esquema de imunização primária anteriormente. Em indivíduos com 12 anos ou mais, a Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 pode ser administrada como dose de reforço a partir de 3 meses após a série primária de vacina COVID-19 ou da administração de um reforço anterior por uma vacina COVID-19.

Para obter detalhes sobre a série de vacinação primária para maiores de 12 anos de idade, consulte a bula de Comirnaty® 30 microgramas/dose de suspensão injetável concentrada.

Para mais informações sobre eficácia, vide item 2. Resultados de Eficácia.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 em crianças com menos de 12 anos de idade ainda não foram estabelecidas.

Idosos

Os estudos clínicos de Comirnaty® incluem participantes com 65 anos de idade ou mais e seus dados contribuem para a avaliação geral de segurança e eficácia. Do número total de indivíduos que receberam Comirnaty® no Estudo 2 (N = 22.026), 16,5% (n = 3627) foram 65 a 74 anos de idade e 4,2% (n = 925) tinham 75 anos de idade ou mais (vide item 2. Resultados de Eficácia).

A segurança de uma dose de reforço de Comirnaty® em indivíduos com 65 anos de idade ou mais é baseada em dados de segurança em 12 receptores de dose de reforço de 65 a 85 anos de idade no Estudo 2, 306 receptores de dose de reforço de 18 a 55 anos de idade no Estudo 2, e 1.175 receptores de dose de reforço com 65 anos de idade ou mais no Estudo 4. A eficácia de uma dose de reforço de Comirnaty® em indivíduos com 65 anos de idade ou mais é baseada em dados de eficácia em 306 receptores de dose de reforço de 18 a 55 anos de idade no Estudo 2, e uma análise de eficácia de participantes com 16 anos de idade ou mais em 9.945 participantes no Estudo 4.

Modo de administração

Administrar Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 por via intramuscular no músculo deltoide.

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

Os frascos de Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 (para pessoas com 12 anos de idade ou mais), tampa cinza, contêm seis doses de vacina de 0,3 mL por dose.

Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Para extrair seis doses de um único frasco, devem ser usadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. Se seringas e agulhas padrão forem usadas, pode não haver volume suficiente para extrair a sexta dose de um mesmo frasco. Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose deve conter 0,3 mL de vacina.
- Se a quantidade de vacina remanescente no frasco não puder fornecer uma dose completa de 0,3 mL, descarte o frasco e qualquer volume remanescente.
- Não junte o remanescente de vacina de vários frascos.

Para instruções sobre manuseio e preparo da dose da vacina antes da administração, vide subitem Precauções especiais para descarte e outros manuseios.



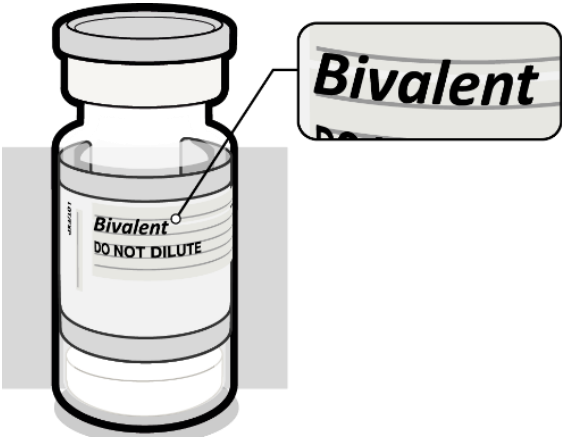
Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto aqueles mencionados nos subitens Prazo de validade e Precauções especiais para descarte e outros manuseios.

Precauções especiais para descarte e outros manuseios

Instruções de manuseio

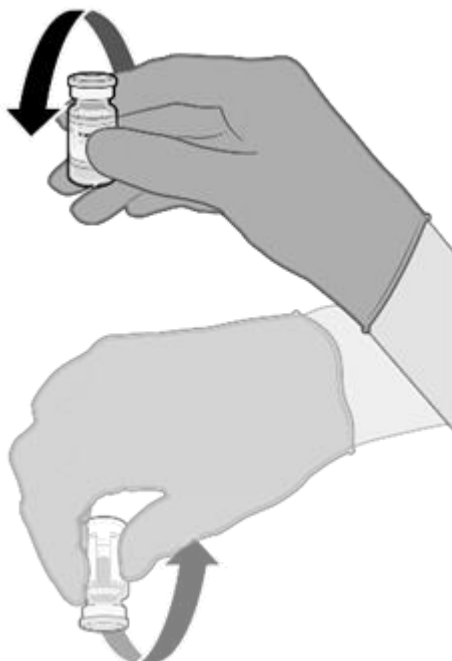
Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 deve ser preparada por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

COMIRNATY® BIVALENTE BA.4/BA.5 (para pessoas com 12 anos de idade ou mais), tampa cinza	
VERIFICAÇÃO DO FRASCO	
 <p>✓ Tampa cinza e rótulo com borda cinza.</p>	<ul style="list-style-type: none">• Verifique se o frasco tem uma tampa cinza e uma borda cinza ao redor do rótulo e que o nome do produto é Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 15/15 microgramas por dose de dispersão para injeção.• Se a tampa plástica e a borda ao redor do rótulo tiverem outra cor, como roxo ou laranja, use a bula dessas vacinas Comirnaty® (para pessoas com 12 anos de idade ou mais).
MANUSEIO ANTES DE USAR	



Armazenar na geladeira por até 10 semanas antes de usar.

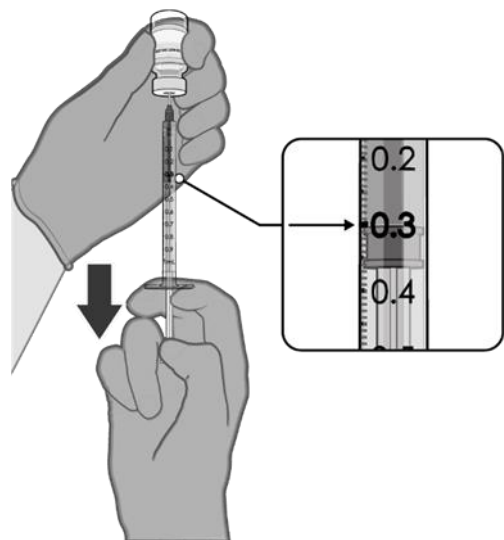
- Se o frasco multidose for armazenado congelado, deve ser descongelado antes do uso. Os frascos congelados devem ser transferidos para um ambiente de 2°C a 8°C para descongelar; uma embalagem de 10 frascos pode levar 6 horas para descongelar. Certifique-se de que os frascos estejam completamente descongelados antes do uso.
- Ao mover os frascos para armazenamento de 2 °C a 8 °C, atualize a data de validade na embalagem.
- Os frascos fechados podem ser armazenados por até 10 semanas entre 2 °C e 8 °C; não excedendo a data de validade impressa (EXP).
- Alternativamente, os frascos congelados individuais podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes do uso, o frasco fechado pode ser armazenado por até 12 horas em temperaturas entre 8 °C e 30 °C. Os frascos descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.



Inverter suavemente × 10

- Inverta suavemente a dispersão diluída 10 vezes. Não agite.
- Antes da mistura, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas opacas brancas a esbranquiçadas.
- Após a mistura, a vacina deve apresentar-se como uma dispersão branca a esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não use a vacina se houver partículas ou descoloração.

PREPARAÇÃO DE DOSES INDIVIDUAIS DE 0,3 ML DE COMIRNATY® BIVALENTE BA.4/BA.5 (para pessoas com 12 anos de idade ou mais), tampa cinza



Retirar dose de 0,3 mL da vacina.

- Usando técnica asséptica, limpe o batoque do frasco com um algodão antisséptico de uso único.
- Retire 0,3 mL de Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 (para pessoas com 12 anos de idade ou mais).

Seringas e/ou agulhas de baixo volume morto devem ser usadas para extrair 6 doses de um único frasco. A combinação de seringa de baixo volume morto e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros.

Se seringas e agulhas padrão forem usadas, pode não haver volume suficiente para extrair a sexta dose de um único frasco.

- Cada dose deve conter 0,3 mL de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco não puder fornecer uma dose completa de 0,3 mL, descarte o frasco e qualquer volume remanescente.
- Descarte qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a primeira punção.

Descarte

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

9. REAÇÕES ADVERSAS



Comirnaty® adaptada à Ômicron – após uma dose de reforço de Comirnaty® Bivalente BA.1 ou Ômicron BA.1 monovalente (quarta dose)

A segurança de uma dose de reforço de Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 em participantes com 12 anos de idade ou mais é inferida a partir de dados de segurança de estudos de uma dose de reforço de Comirnaty® Bivalente BA.1 em indivíduos com mais de 55 anos de idade e também dados de segurança de estudos de uma dose de reforço de Ômicron BA.1 monovalente em indivíduos de 18 a ≤55 anos de idade.

Participantes com mais de 55 anos de idade – após uma dose de reforço de Comirnaty® Bivalente BA.1

Em um subgrupo do Estudo 4 (Fase 3), 305 adultos com mais de 55 anos de idade que completaram 3 doses de Comirnaty®, receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty® Bivalente BA.1 15/15 mcg 4,7 a 11,5 meses após receber a Dose 3. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty® Bivalente BA.1 tiveram um tempo médio de acompanhamento de pelo menos 1,7 meses até uma data de corte de dados de 16 de maio de 2022.

O perfil de segurança geral para o reforço Comirnaty® Bivalente BA.1 (quarta dose) foi semelhante ao observado após o reforço Comirnaty® (terceira dose). As reações adversas mais frequentes em participantes com mais de 55 anos de idade foram dor no local da injeção (>50%), fadiga (>40%), dor de cabeça (>30%), mialgia (>20%), calafrios e artralgia (>10%). Não foram identificadas novas reações adversas para Comirnaty® Bivalente BA.1.

Participantes de 18 a ≤55 anos de idade – após uma dose de reforço de Ômicron BA.1 monovalente

Um subgrupo de 315 adultos de 18 a ≤55 anos de idade que completaram 3 doses de Comirnaty®, recebeu um reforço (quarta dose) de Ômicron BA.1 monovalente 30 mcg 90 a 180 dias após receber Dose 3. Participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Ômicron BA.1 monovalente teve um tempo médio de acompanhamento de 1,4 meses. As reações adversas mais frequentes nesses participantes foram dor no local da injeção (>70%), fadiga (>60%), dor de cabeça (>40%), mialgia (>30%), calafrios (>30%) e artralgia (>20%).

Tabela 5. Reações adversas por Classe de Sistema de Órgãos e categoria de frequência do CIOMS* listadas em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC: Tabela de reações adversas com termos preferidos listados por frequência decrescente dentro de cada classe de sistema de órgãos: Indivíduos com 18 a 55 anos de idade que receberam 1 dose de reforço (Dose 4) de BNT162b2 OMI BA.1 monovalente (30 µg) no estudo C4591031 Subestudo D (SSD) - População de segurança (Data de corte: 11 de março de 2022)

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito comuns ≥1/10 (≥10%)	Comuns ≥1/100 a <1/10 (≥1% a <10%)	Incomuns ≥1/1.000 a <1/100 (≥0,1% a <1%)	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000 (≥0,01% a <0,1%)	Muito raras <1/10.000 (<0,01%)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia			
Distúrbios do sistema imunitário						Anafilaxia ^a
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia		Tontura ^a			
Distúrbios cardíacos					Miocardite ^{a,b} ; Pericardite ^{a,b}	
Distúrbios gastrointestinais		Diarreia ^a ; Vômito ^a				
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Suor noturno			

Tabela 5. Reações adversas por Classe de Sistema de Órgãos e categoria de frequência do CIOMS* listadas em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC: Tabela de reações adversas com termos preferidos listados por frequência decrescente dentro de cada classe de sistema de órgãos: Indivíduos com 18 a 55 anos de idade que receberam 1 dose de reforço (Dose 4) de BNT162b2 OMI BA.1 monovalente (30 µg) no estudo C4591031 Subestudo D (SSD) - População de segurança (Data de corte: 11 de março de 2022)

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito comuns ≥1/10 (≥10%)	Comuns ≥1/100 a <1/10 (≥1% a <10%)	Incomuns ≥1/1.000 a <1/100 (≥0,1% a <1%)	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000 (≥0,01% a <0,1%)	Muito raras <1/10.000 (<0,01%)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Artralgia; mialgia					
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Dor no local de injeção; fadiga; arrepios	Febre; inchaço no local de injeção; vermelhidão no local de injeção				

* As categorias de frequência do CIOMS são baseadas na incidência bruta do ensaio clínico C4591031 SSD e foi relatada para apenas um algarismo significativo.

a. Estas reações adversas foram identificadas no período pós-autorização. No momento da data de corte dos dados, as seguintes reações não foram relatadas na população de segurança no Estudo C4591031 SSD: erupção cutânea, prurido, urticária, angioedema, diminuição do apetite, letargia, náusea, hiperidrose, dor nas extremidades, mal-estar e astenia, mas ainda são consideradas reações adversas.

Tabela 6. Reações adversas por Classe de Sistema de Órgãos e categoria de frequência do CIOMS* listadas em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC: Tabela de reações adversas com termos preferidos listados por frequência decrescente dentro de cada classe de sistema de órgãos: Indivíduos com 18 a 55 anos de idade que receberam 1 dose de reforço (Dose 4) de BNT162b2 (15 µg) + BNT162b2 OMI BA.1 (15 µg) bivalente no estudo C4591031 Subestudo E (SSE) – Coorte expandida – População de segurança (Data de corte: 16 de maio de 2022)

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito comuns ≥1/10 (≥10%)	Comuns ≥1/100 a <1/10 (≥1% a <10%)	Incomuns ≥1/1.000 a <1/100 (≥0,1% a <1%)	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000 (≥0,01% a <0,1%)	Muito raras <1/10.000 (<0,01%)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia			
Distúrbios do sistema imunitário						Anafilaxia ^a
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Tontura ^a				
Distúrbios cardíacos					Miocardite ^{a,b} ; Pericardite ^{a,b}	
Distúrbios gastrointestinais		Diarreia ^a ; Vômito ^a	Náusea			

Tabela 6. Reações adversas por Classe de Sistema de Órgãos e categoria de frequência do CIOMS* listadas em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC: Tabela de reações adversas com termos preferidos listados por frequência decrescente dentro de cada classe de sistema de órgãos: Indivíduos com 18 a 55 anos de idade que receberam 1 dose de reforço (Dose 4) de BNT162b2 (15 µg) + BNT162b2 OMI BA.1 (15 µg) bivalente no estudo C4591031 Subestudo E (SSE) – Coorte expandida – População de segurança (Data de corte: 16 de maio de 2022)

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito comuns ≥1/10 (≥10%)	Comuns ≥1/100 a <1/10 (≥1% a <10%)	Incomuns ≥1/1.000 a <1/100 (≥0,1% a <1%)	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000 (≥0,01% a <0,1%)	Muito raras <1/10.000 (<0,01%)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Artralgia; mialgia					
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Dor no local de injeção; fadiga; arrepios	Febre; inchaço no local de injeção; vermelhidão no local de injeção	Mal-estar			

* As categorias de frequência do CIOMS são baseadas na incidência bruta do ensaio clínico C4591031 SSE e foi relatada para apenas um algarismo significativo.

a. Estas reações adversas foram identificadas no período pós-autorização. No momento da data de corte dos dados, as seguintes reações não foram relatadas na população de segurança no Estudo C4591031 SSE: erupção cutânea, prurido, urticária, angioedema, diminuição do apetite, letargia, hiperidrose, suor noturno, dor nas extremidades e astenia, mas ainda são consideradas reações adversas.

Outras reações observadas com Comirnaty®:

Casos de insônia, paralisia facial periférica aguda, parestesia, hipoestesia, eritema multiforme, edema extenso do membro vacinado, edema facial foram identificados em estudos ou em estudos clínicos com Comirnaty® ou em experiência pós-autorização.

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

Os participantes que receberam 58 microgramas de Comirnaty® em ensaios clínicos não relataram aumento na reatogenicidade ou eventos adversos.

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

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



III – DIZERES LEGAIS

Farmacêutica Responsável: Andrea T. Nichele - CRF-SP nº 44063

Registrado por:

Pfizer Brasil Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1.860

CEP 04717-904 – São Paulo – SP

CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado por:

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12, Puurs, 2870

Bélgica

OU

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH

Emil-von-Behring-Straße 76

35401 Marburg

Alemanha

OU

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brueningstrasse 50

(H500, H590, H600, H750, H785, H790)

65926 Frankfurt am Main

Alemanha

OU

Allergopharma GmbH & Co. KG

Hermann-Körner-Straße 52

21465 Reinbek

Alemanha

Embalado por:

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12, Puurs, 2870

Bélgica

OU

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brueningstrasse 50

(H500, H590, H600, H750, H785, H790)

65926 Frankfurt am Main

Alemanha

OU

mibe GmbH Arzneimittel

Münchener Straße 15

06796 Brehna



Alemanha

Importado por:

Pfizer Brasil Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Essa bula foi aprovada para uso emergencial pela ANVISA em 22/11/2022.

COMBA4BA5SUI_03

Fale | **0800-7701575**
Pfizer | www.pfizer.com.br

