ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Este medicamento es un vial monodosis o multidosis con una cápsula de cierre de color gris. No se debe diluir antes de su uso.

Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Un vial multidosis (2,25 ml) contiene 6 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Una dosis (0,3 ml) contiene 30 microgramos de tozinamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados, encapsulado en nanopartículas lipídicas).

El tozinamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión inyectable.
La vacuna es una dispersión de color entre blanco y blanquecino (pH: 6,9-7,9).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en personas de 12 años de edad y mayores.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Personas de 12 años de edad y mayores
Comirnaty se administra por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml para las personas de 12 años de edad y mayores independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19 (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Personas gravemente inmunocomprometidas de 12 años de edad y mayores
Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas conforme a las recomendaciones nacionales (ver sección 4.4).

Población pediátrica
Se dispone de formulaciones pediátricas para los lactantes de 6 meses de edad y mayores y los niños menores de 12 años de edad. Para ver información detallada, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la vacuna en lactantes menores de 6 meses.

Población de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada ≥ 65 años de edad.

Forma de administración

Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular (ver sección 6.6). No se debe diluir antes de su uso.

El lugar preferido es el músculo deltoides del brazo.

No inyecte la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o medicamento.

Para las precauciones que se deben tomar antes de administrar la vacuna, ver sección 4.4.

Para instrucciones sobre la descongelación, la manipulación y la eliminación de la vacuna, ver sección 6.6.

Viales monodosis
Los viales monodosis de Comirnaty contienen 1 dosis de 0,3 ml de vacuna.
- Extraiga una dosis única de 0,3 ml de Comirnaty.
- Deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

Viales multidosis
Los viales multidosis de Comirnaty contienen 6 dosis de 0,3 ml de vacuna. Para extraer 6 dosis de un mismo vial, se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:
- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

Hipersensibilidad y anafilaxia
Se han notificado eventos de anafilaxia. El tratamiento y la supervisión médica apropiados deben estar siempre fácilmente disponibles en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se debe administrar ninguna otra dosis de la vacuna a las personas que hayan experimentado anafilaxia después de una dosis previa de Comirnaty.

Miocarditis y pericarditis
Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty. Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes (ver sección 4.8). Los datos disponibles indican que la mayoría de los casos se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados (incluidos los padres o cuidadores) que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar directrices o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Reacciones relacionadas con ansiedad
Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés (por ejemplo, mareo, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardiaca, alteración de la presión arterial, parestesia, hipoestesia y sudoración), asociadas al propio proceso de vacunación. Las reacciones relacionadas con estrés son temporales y se resuelven de forma espontánea. Se debe indicar a las personas que notifiquen los síntomas al responsable de la vacunación para su evaluación. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Enfermedad concomitante
La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación
Como con otras inyecciones intramusculares, la vacuna se debe administrar con precaución en personas que estén recibiendo tratamiento anticoagulante o en aquellas que presenten trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Personas inmunocomprometidas
No se ha evaluado la eficacia ni la seguridad de la vacuna en personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Comirnaty puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

Duración de la protección
Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna
Como con cualquier vacuna, la vacunación con Comirnaty puede no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 7 días después de la vacunación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Comirnaty se puede administrar de forma concomitante con la vacuna antigripal estacional.

Las diferentes vacunas inyectables se deben administrar en lugares de inyección diferentes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Una amplia cantidad de datos observacionales sobre mujeres embarazadas vacunadas con Comirnaty durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado un riesgo aumentado para desenlaces adversos de los embarazos. Aun cuando actualmente los datos sobre los desenlaces del embarazo después de la vacunación durante el primer trimestre son limitados, no se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Comirnaty se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

No se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a Comirnaty en madres en período de lactancia es insignificante. Los datos observacionales de mujeres en período de lactancia después de la vacunación no han mostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Comirnaty sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis
En el estudio 2, un total de 22 026 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty y un total de 22 021 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron un

placebo (incluidos 138 y 145 adolescentes de 16 y 17 años de edad en los grupos de la vacuna y del placebo, respectivamente). Un total de 20 519 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron 2 dosis de Comirnaty.

En el momento del análisis del estudio 2 con fecha de corte de los datos de 13 de marzo de 2021 para el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de apertura del ciego del tratamiento de los participantes, un total de 25 651 (58,2 %) participantes (13 031 que recibieron Comirnaty y 12 620 que recibieron el placebo) de 16 años de edad y mayores habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis. Esto incluía un total de 15 111 participantes (7 704 que recibieron Comirnaty y 7 407 que recibieron el placebo) de entre 16 y 55 años de edad y un total de 10 540 participantes (5 327 que recibieron Comirnaty y 5 213 que recibieron el placebo) de 56 años de edad y mayores.

Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 50 %), mialgia (> 40 %), escalofríos (> 30 %), artralgia (> 20 %) y fiebre e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %), y generalmente fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en un plazo de pocos días después de la vacunación. Una edad mayor se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactogenicidad.

El perfil de seguridad en 545 participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron Comirnaty, que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, fue similar al observado en la población general.

Adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis de seguimiento de seguridad a largo plazo en el estudio 2, 2 260 adolescentes (1 131 que recibieron Comirnaty y 1 129 que recibieron el placebo) tenían entre 12 y 15 años de edad. De ellos, 1 559 adolescentes (786 que recibieron Comirnaty y 773 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis de Comirnaty.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 90 %), fatiga y cefalea (> 70 %), mialgia y escalofríos (> 40 %), artralgia y fiebre (> 20 %).

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
Un subgrupo de los participantes de 306 adultos de entre 18 y 55 años de edad en la fase 2/3 del estudio 2 que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 6 meses (intervalo de entre 4,8 y 8,0 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 8,3 meses (intervalo de entre 1,1 y 8,5 meses) y 301 participantes habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 6 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (22 de noviembre de 2021).

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo fue similar al observado después de 2 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de entre 18 y 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 30 %), escalofríos y artralgia (> 20 %).

En el estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo, los participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (5 081 participantes) o placebo (5 044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de Comirnaty. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 2,8 meses (intervalo de entre 0,3 y 7,5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos (8 de febrero de 2022). De ellos, 1.281 participantes (895 que

recibieron Comirnaty y 386 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo de Comirnaty. No se identificaron nuevas reacciones adversas a Comirnaty.

Un subgrupo de los participantes en la fase 2/3 del estudio 2 de 825 adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 11,2 meses (intervalo de entre 6,3 y 20,1 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 9,5 meses (intervalo de entre 1,5 y 10,7 meses) conforme a los datos obtenidos hasta la fecha de corte de los datos (3 de noviembre de 2022). No se identificó ninguna reacción adversa nueva de Comirnaty.

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de dosis de refuerzo posteriores
La seguridad de una dosis de refuerzo de Comirnaty en participantes de 12 años de edad y mayores se infiere a partir de los datos de seguridad de estudios de una dosis de refuerzo de Comirnaty en participantes de 18 años de edad y mayores.

Un subgrupo de 325 adultos de entre 18 y ≤ 55 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty entre 90 y 180 días después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,4 meses hasta una fecha de corte de los datos de 11 de marzo de 2022. Las reacciones adversas más frecuentes en estos participantes fueron dolor en el lugar de inyección (> 70 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 40 %), mialgia y escalofríos (> 20 %) y artralgia (> 10 %).

En un subgrupo del estudio 4 (fase 3), 305 adultos mayores de 55 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty entre 5 y 12 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,7 meses hasta una fecha de corte de los datos de 16 de mayo de 2022. El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty fue similar al observado después de la dosis de refuerzo (tercera dosis) de Comirnaty. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes mayores de 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 40 %), cefalea (> 20 %), mialgia y escalofríos (> 10 %).

Dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19
En 5 estudios independientes sobre el uso de una dosis de refuerzo de Comirnaty en personas que habían completado la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) no se identificaron nuevos problemas de seguridad (ver sección 5.1).

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos y en la experiencia posautorización en personas de 12 años de edad y mayores

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos se presentan a continuación conforme a las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos clínicos y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 12 años de edad y mayores

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfadenopatía[a]

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria[b], angioedema[b])
	No conocida	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo[d]; letargia
	Raros	Parálisis facial periférica aguda[c]
	No conocida	Parestesia[d]; hipoestesia[d]
Trastornos cardiacos	Muy raros	Miocarditis[d]; pericarditis[d]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea[d]
	Frecuentes	Náuseas; vómitos[d]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hiperhidrosis; sudoración nocturna
	No conocida	Eritema multiforme[d]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia; mialgia
	Poco frecuentes	Dolor en la extremidad[e]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Hemorragia menstrual abundante[h]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos; fiebre[f]; hinchazón en el lugar de inyección
	Frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de inyección
	Poco frecuentes	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección
	No conocida	Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna[d]; hinchazón facial[g]

a. En participantes de 5 años de edad y mayores, se notificó una frecuencia más alta de linfadenopatía después de una dosis de refuerzo (≤ 2,8 %) que después de dosis primarias (≤ 0,9 %) de la vacuna.
b. La categoría de frecuencia para la urticaria y el angioedema fue raras.
c. Durante el periodo de seguimiento de la seguridad del ensayo clínico hasta el 14 de noviembre de 2020, cuatro participantes del grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 notificaron parálisis facial periférica aguda. La aparición de parálisis facial tuvo lugar el día 37 después de la primera dosis (el participante no recibió la segunda dosis) y los días 3, 9 y 48 después de la segunda dosis. No se notificaron casos de parálisis facial periférica aguda en el grupo del placebo.
d. Reacción adversa determinada después de la autorización.
e. Hace referencia al brazo vacunado.
f. Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
g. Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
h. La mayoría de los casos no parecían ser graves y eran de carácter temporal.

Seguridad con la administración concomitante de vacunas

En el estudio 8, un estudio de fase 3, se comparó a participantes de entre 18 y 64 años de edad que recibieron Comirnaty administrada de forma concomitante con la vacuna antigripal inactivada estacional (VAIE) tetravalente seguida de un placebo 1 mes después con participantes que recibieron una vacuna antigripal inactivada con un placebo seguida de Comirnaty sola 1 mes después (n = 553-564 participantes en cada grupo). Notificaron acontecimientos de reactogenicidad con mayor frecuencia los participantes que recibieron Comirnaty administrada con la VAIE tetravalente que los participantes que recibieron Comirnaty sola, pero en general los eventos de reactogenicidad fueron principalmente de intensidad entre leve y moderada. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el grupo de administración concomitante y después de Comirnaty sola fueron dolor en el lugar de inyección (86,2 % y 84,4 %, respectivamente), cansancio (64,0 % y 50,8 %, respectivamente) y cefalea (47,2 % y 37,8 %, respectivamente).

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis y pericarditis
El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Comirnaty es más alto en los varones jóvenes (ver sección 4.4).

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Comirnaty. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 0,265 (IC del 95 % de 0,255 a 0,275) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días tras la segunda dosis, hubo 0,56 (IC del 95 % de 0,37 a 0,74) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas.

Datos limitados indican que el riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty en niños de entre 5 y 11 años de edad parece ser menor que entre los 12 y los 17 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se dispone de datos de sobredosis de 52 participantes en estudio incluidos en el ensayo clínico que, debido a un error en la dilución, recibieron 58 microgramos de Comirnaty. Los receptores de la vacuna no comunicaron un aumento de la reactogenicidad ni de las reacciones adversas.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar las funciones vitales y un posible tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas virales, código ATC: J07BN01

Mecanismo de acción

El ARN mensajero con nucleósidos modificados presente en Comirnaty está formulado en nanopartículas lipídicas, que posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped para dirigir la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2. El ARNm codifica una proteína S anclada a la membrana y de longitud completa con dos mutaciones puntuales en la hélice central. La mutación de estos dos aminoácidos a prolina bloquea la proteína S en una conformación prefusión preferida desde el punto de vista antigénico. La vacuna genera respuestas tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular contra el antígeno de la espícula (S), que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19.

Eficacia

El estudio 2 es un estudio de fase 1/2/3, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento para el observador, de selección de vacuna candidata, de búsqueda de dosis y de eficacia en participantes de 12 años de edad y mayores. La aleatorización se estratificó en función de la edad: de 12 a 15 años de edad, de 16 a 55 años de edad o de 56 años de edad y

mayores, con un mínimo del 40 % de participantes en el grupo ≥ 56 años. En el estudio se excluyó a los participantes inmunocomprometidos y a aquellos que tenían un diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19. Se incluyó a participantes con enfermedad estable preexistente, definida como enfermedad que no requirió un cambio importante del tratamiento ni hospitalización por agravamiento de la enfermedad en las 6 semanas previas a la inclusión, así como a participantes con infección estable conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB).

Eficacia en participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis
En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 44 000 participantes para recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 o del placebo. Los análisis de la eficacia incluyeron a participantes que recibieron su segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera dosis. La mayoría (93,1 %) de los receptores de la vacuna recibió la segunda dosis entre 19 días y 23 días después de la primera dosis. Está previsto realizar un seguimiento de los participantes durante un máximo de 24 meses después de la segunda dosis, para efectuar evaluaciones de la seguridad y eficacia frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 14 días antes y después de la administración de una vacuna antigripal para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 60 días antes o después de recibir hemoderivados/productos plasmáticos o inmunoglobulinas hasta la conclusión del estudio para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19.

La población para el análisis del criterio principal de valoración de la eficacia incluyó a 36 621 participantes de 12 años de edad y mayores (18 242 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 18 379 en el grupo del placebo) sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis. Además, 134 participantes tenían entre 16 y 17 años de edad (66 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 68 en el grupo del placebo) y 1 616 participantes tenían 75 años de edad o más (804 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 812 en el grupo del placebo).

En el momento del análisis del criterio principal de valoración de la eficacia, los participantes habían sido objeto de seguimiento en busca de la aparición de COVID-19 sintomática durante un total de 2 214 personas-años para la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y durante un total de 2 222 personas-años en el grupo del placebo.

No se observaron diferencias clínicas significativas en la eficacia global de la vacuna en participantes que presentaban riesgo de COVID-19 grave, incluidos aquellos con 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave (p. ej., asma, índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m^2, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

La información sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 2.

Tabla 2. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 18 198 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)[e]**
Todos los participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
De 16 a 64 años	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 años o más	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
De 65 a 74 años	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 años y mayores	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (–13,1; 100,0)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19. (*Definición de caso: [al menos 1 de] fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la última dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia. El IC no está ajustado en función de la multiplicidad.

La eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 % del 89,6 % al 97,6 %) en los participantes de 16 años de edad y mayores con o sin signos de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis de subgrupos del criterio principal de valoración de la eficacia mostraron estimaciones puntuales de la eficacia similares entre sexos, grupos étnicos y los participantes con enfermedades concomitantes asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Se realizaron análisis actualizados de eficacia con los casos adicionales de COVID-19 confirmados recogidos durante la fase de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento, que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población evaluable en cuanto a la eficacia.

La información actualizada sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 3.

Tabla 3. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2* antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) durante el período de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 20 998 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])
Todos los participantes[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años o más	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
De 65 a 74 años	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 años y mayores	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
f. Se incluyen los casos confirmados en participantes de entre 12 y 15 años de edad: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

En el análisis actualizado de la eficacia, la eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 91,1 % (IC del 95 % del 88,8 % al 93,0 %) durante el periodo en el que las variantes de Wuhan/silvestre y alfa eran las cepas circulantes predominantes en los participantes de la población evaluable en cuanto a la eficacia con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis actualizados de la eficacia por subgrupo mostraron estimaciones puntuales similares de la eficacia en los distintos sexos, grupos étnicos, regiones geográficas y participantes con enfermedades concomitantes y obesidad asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Eficacia frente a la COVID-19 grave

Los análisis actualizados de la eficacia de los criterios de valoración secundarios de la eficacia respaldaron el beneficio de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la COVID-19 grave.

A fecha de 13 de marzo de 2021, solo se presenta la eficacia de la vacuna frente a la COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 (tabla 4), ya que el número de casos de COVID-19 en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar en los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 tanto en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 como en el grupo del placebo.

Tabla 4. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 conforme a la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos* después de la primera dosis o a partir de 7 días después de la segunda dosis en el seguimiento controlado con placebo

	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])	**Placebo casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[c])**
Después de la primera dosis[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 días después de la segunda dosis[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* La FDA define COVID-19 grave como COVID-19 confirmada y presencia de al menos uno de los siguientes acontecimientos:

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardiaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno ≤ 93 % en el aire ambiente al nivel del mar, o cociente entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno < 300 mm Hg).
- Insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación con membrana extracorpórea [OMEC]).
- Evidencia de choque cardiocirculatorio (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mm Hg o necesidad de vasopresores).
- Disfunción renal, hepática o neurológica aguda grave.
- Ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- Muerte.

a. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
b. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
c. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
d. Eficacia evaluada en toda la población evaluable en cuanto a la eficacia disponible que recibió la primera dosis (población por intención de tratar modificada) que incluía a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio.
e. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es desde la primera dosis hasta el final del período de vigilancia.
f. Eficacia evaluada en la población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) que incluía a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio conforme a la aleatorización dentro del plazo predefinido y que no presentaban ninguna desviación importante del protocolo conforme al criterio del médico.
g. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

Eficacia e inmunogenicidad en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis

En un análisis inicial del estudio 2 en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (lo que representa una mediana de duración del seguimiento de > 2 meses después de la segunda dosis) sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 005 participantes que recibieron la vacuna y hubo

16 casos en los 978 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 75,3 al 100,0). En participantes con o sin evidencia de infección previa no hubo ningún caso en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 18 casos en los 1 110 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 78,1 al 100,0).

Se realizaron análisis de eficacia actualizados con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia actualizado del estudio 2 en adolescentes de 12 a 15 años de edad sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 057 participantes que recibieron la vacuna y hubo 28 casos en los 1 030 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 86,8 al 100,0) durante el periodo en el que la variante alfa era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 0 casos en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 30 casos en los 1 109 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 87,5 al 100,0).

En el estudio 2, se realizó un análisis de los títulos de neutralización del SARS-CoV-2 un mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis comparando la respuesta en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (n = 190) con la respuesta en participantes de entre 16 y 25 años de edad (n = 170).

La razón de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) de los títulos entre el grupo de entre 12 y 15 años de edad y el grupo de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,76, con un IC del 95 % bilateral de entre 1,47 y 2,10. Por consiguiente, se cumplió el criterio de no inferioridad de 1,5 veces, ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) fue > 0,67.

Inmunogenicidad en participantes de 18 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
La efectividad de una dosis de refuerzo de Comirnaty se basó en una evaluación de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) en el estudio 2. En este estudio, la dosis de refuerzo se administró entre 5 y 8 meses (mediana de 7 meses) después de la segunda dosis. En el estudio 2, los análisis del NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con 1 mes después de la pauta primaria en personas de entre 18 y 55 años de edad que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo, demostraron la no inferioridad en cuanto a la razón de la media geométrica (GMR) y a la diferencia en las tasas de respuesta serológica. La respuesta serológica para un participante se definió como la consecución de un aumento ≥ 4 veces en el NT50 con respecto al valor inicial (antes de la pauta primaria). Estos análisis se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Análisis de neutralización del SARS-CoV-2: NT50 (título)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) - Comparación de la GMT y de la tasa de respuesta serológica de 1 mes después de la dosis de refuerzo con 1 mes después de la pauta primaria en participantes de entre 18 y 55 años de edad sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo* en la población de inmunogenicidad evaluable en cuanto a la dosis de refuerzo[±]

	n	1 mes después de la dosis de refuerzo (IC del 95 %)	1 mes después de la pauta primaria (IC del 95 %)	1 mes después de la dosis de refuerzo - 1 mes después de la pauta primaria (IC del 97,5 %)	Objetivo de no inferioridad cumplido (S/N)
Media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 % (GMT[b])	212[a]	2 466,0[b] (2 202,6; 2 760,8)	755,7[b] (663,1, 861,2)	3,26[c] (2,76, 3,86)	S[d]
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[†]	200[e]	199[f] 99,5 % (97,2 %, 100,0 %)	190[f] 95,0 % (91,0 %, 97,6 %)	4,5 %[g] (1,0 %, 7,9 %[h])	S[i]

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; S/N = sí/no; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

† El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.

* Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (hasta 1 mes después de recibir una dosis de refuerzo de Comirnaty) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal]) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo.

± Todos los participantes elegibles que habían recibido 2 dosis de Comirnaty conforme a la aleatorización inicial, que habían recibido la segunda dosis en el plazo predefinido (entre 19 y 42 días después de la primera dosis), que habían recibido una dosis de refuerzo de Comirnaty, que tenían al menos 1 resultado válido y determinado de inmunogenicidad después de la dosis de refuerzo obtenido a partir de una extracción de sangre realizada en el plazo apropiado (entre 28 y 42 días después de la dosis de refuerzo) y que no presentaban ninguna otra desviación importante del protocolo conforme a la valoración del médico.

a. n = Número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis en ambos puntos temporales de obtención de muestras en el plazo especificado.

b. La GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferior al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.

c. Las GMR y los IC del 97,5 % bilaterales se calcularon potenciando las diferencias de la media en los logaritmos del análisis y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).

d. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 97,5 % bilateral para la GMR es > 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,80.

e. n = Número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el análisis especificado en el momento inicial, 1 mes después de la segunda dosis y 1 mes después de la dosis de refuerzo en el plazo especificado. Estos valores son los denominadores para los cálculos del porcentaje.

f. Número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado a la dosis dada/en el punto temporal de obtención de muestras dado.

g. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (1 mes después de la dosis de refuerzo – 1 mes después de la segunda dosis).
h. IC bilateral de Wald ajustado para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
i. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 97,5 % bilateral para la diferencia en porcentaje es > –10 %.

Eficacia relativa de la vacuna en participantes de 16 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo

En un análisis intermedio de la eficacia del estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo realizado en aproximadamente 10 000 participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2, se evaluaron los casos confirmados de COVID-19 acumulados entre al menos 7 días después de la dosis de refuerzo y la fecha de corte de los datos de 5 de octubre de 2021, que representa una mediana de 2,5 meses de seguimiento tras la dosis de refuerzo. La dosis de refuerzo se administró entre 5 y 13 meses (mediana de 11 meses) después de la segunda dosis. Se evaluó la eficacia vacunal de la dosis de refuerzo de Comirnaty después de la pauta primaria en comparación con el grupo de dosis de refuerzo de placebo, que solo recibió la dosis de la pauta primaria.

En la tabla 6 se presenta la información sobre la eficacia relativa de la vacuna en participantes de 16 años de edad y mayores sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2. La eficacia relativa de la vacuna en participantes con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 %: del 88,5 % al 97,9 %), similar a la observada en los participantes sin evidencia de infección previa. Los casos primarios de COVID-19 observados a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo fueron 7 casos primarios en el grupo de Comirnaty y 124 casos primarios en el grupo del placebo.

Tabla 6. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo – Participantes de 16 años de edad y mayores sin evidencia de infección – Población evaluable en cuanto a la eficacia

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	Comirnaty **N[a] = 4 695** **casos** **n1[b]** **Tiempo de vigilancia[c]** **(n2[d])**	**Placebo** **N[a] = 4 671** **casos** **n1[b]** **Tiempo de vigilancia[c]** **(n2[d])**	**Porcentaje de eficacia relativa de la vacuna[e]** **(IC del 95 %[f])**
Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5, 98,3)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la dosis de refuerzo) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en la visita 1 y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN [hisopo nasal] en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis de refuerzo).
a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. Eficacia relativa de la vacuna en el grupo de la dosis de refuerzo de Comirnaty en comparación con el grupo del placebo (sin dosis de refuerzo).

f. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia relativa de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.

Inmunogenicidad de una dosis de refuerzo después de una vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19

La eficacia de una dosis de refuerzo de Comirnaty (30 µg) en personas que han completado una vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) se infiere a partir de los datos de inmunogenicidad de un ensayo clínico de fase 1/2 abierto independiente (NCT04889209) de los National Institutes of Health (NIH) realizado en Estados Unidos. En este estudio, adultos (intervalo de entre 19 y 80 años de edad) que habían completado la vacunación primaria con una pauta de dos dosis de 100 µg de la vacuna de Moderna (N = 51, edad media 54 ± 17), una dosis única de la vacuna de Janssen (N = 53, edad media 48 ± 14) o una pauta de dos dosis de 30 µg de Comirnaty (N = 50, edad media 50 ± 18) al menos 12 semanas antes de la inclusión en el estudio y que no notificaron antecedentes de infección por el SARS-CoV-2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (30 µg). El refuerzo con Comirnaty indujo un aumento por un factor de 36, 12 y 20 de la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) de los títulos de anticuerpos neutralizantes después de las dosis primarias de las vacunas de Janssen y Moderna y de Comirnaty, respectivamente.

El refuerzo heterólogo con Comirnaty también se evaluó en el estudio CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), un ensayo de fase 2 multicéntrico, aleatorizado y controlado de la vacunación con una tercera dosis de refuerzo frente a COVID-19, en el que se asignó aleatoriamente a 107 participantes adultos (mediana de edad de 71 años, intervalo intercuartílico de entre 54 y 77 años) al menos 70 días después de dos dosis de la vacuna frente a COVID-19 de AstraZeneca. Tras la pauta primaria de la vacuna frente a COVID-19 de AstraZeneca, la variación de la GMR de anticuerpos neutralizantes (NT50) contra el seudovirus (silvestre) aumentó por un factor de 21,6 con el refuerzo heterólogo con Comirnaty (n = 95).

Inmunogenicidad en participantes mayores de 55 años de edad: después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty (30 µg)

En un análisis intermedio de un subgrupo del estudio 4 (subestudio E), 305 participantes mayores de 55 años de edad que habían completado una pauta de 3 dosis de Comirnaty recibieron Comirnaty (30 µg) como dosis de refuerzo (cuarta dosis) entre 5 y 12 meses después de recibir la tercera dosis. Los datos del subgrupo de inmunogenicidad se presentan en la tabla 7.

Inmunogenicidad en participantes de entre 18 y ≤ 55 años de edad: después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty (30 µg)

En el subestudio D (un subgrupo del estudio 2 [fase 3] y del estudio 4 [fase 3]), 325 participantes de entre 18 y ≤ 55 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron Comirnaty (30 µ) como dosis de refuerzo (cuarta dosis) entre 90 y 180 días después de recibir la tercera dosis. Los datos del subgrupo de inmunogenicidad se presentan en la tabla 7.

Tabla 7. Resumen de los datos de inmunogenicidad de participantes en el subestudio D C4591031 (conjunto ampliado completo de la cohorte 2) y en el subestudio E (subgrupo de inmunogenicidad de la cohorte ampliada) que recibieron Comirnaty 30 µg como dosis de refuerzo (cuarta dosis) – participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

	Dosis/ Punto temporal de obtención de muestras[a]	**Subestudio D (entre 18 y ⩽ 55 años de edad) Comirnaty 30 µg**		**Subestudio E (> 55 años de edad) Comirnaty 30 µg**	
GMT		**N[b]**	**GMT (IC del 95 %[d])**	**N[b]**	**GMT (IC del 95 %[d])**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - ómicron BA.1 - NT50 (título)	1/Prevacunación	226	315,0 (269,0, 368,9)	167	67,5 (52,9, 86,3)
	1/1 mes	228	1 063,2 (935,8, 1 207,9)	163	455,8 (365,9, 567,6)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - cepa de referencia - NT50 (título)	1/Prevacunación	226	3 999,0 (3 529,5, 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1, 1 689,5)
	1/1 mes	227	12 009,9 (10 744,3, 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6, 6 887,4)
Tasa de respuesta serológica 1 mes después de la cuarta dosis		**N[c]**	**n[e] (%) (IC del 95 %[f])**	**N[c]**	**n[e] (%) (IC del 95 %[f])**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - ómicron BA.1 - NT50 (título)	1/1 mes	226	91 (40,3 %) (33,8, 47,0)	149	85 (57,0 %) (48,7, 65,1)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - cepa de referencia - NT50 (título)	1/1 mes	225	76 (33,8 %) (27,6, 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6, 56,7)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnicas de amplificación de ácidos nucleicos; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

Nota: La mediana del tiempo entre la tercera y la cuarta dosis de Comirnaty 30 µg es 4,0 meses para la cohorte 2 del subestudio D y 6,3 meses para la cohorte ampliada del subestudio E.

Nota: Conjunto ampliado completo del subestudio D = cohorte 2 excluido el grupo centinela; subgrupo de inmunogenicidad del subestudio D = muestra aleatoria de 230 participantes en cada grupo de vacuna seleccionada a partir de la cohorte ampliada.

Nota: Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica o virológica (antes de la obtención de muestras de sangre de 1 mes después de la vacunación del estudio) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita de vacunación del estudio y en la visita de 1 mes después de la vacunación del estudio, resultado negativo mediante TAAN [hisopo nasal] en la visita de vacunación del estudio y en cualquier visita no programada antes de la obtención de muestras de sangre de 1 mes después de la vacunación del estudio) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

Nota: Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la vacunación en el estudio). Si el valor inicial es inferior al LLOQ, se considera respuesta serológica un valor después de la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.

b. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
c. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal previo a la vacunación y en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
d. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
e. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado en el punto temporal de obtención de muestras dado.
f. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Comirnaty en la población pediátrica en la prevención de COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Toxicidad general

Las ratas que recibieron Comirnaty por vía intramuscular (recibieron 3 dosis humanas completas una vez por semana, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal) mostraron cierto grado de edema y eritema en el lugar de inyección y un aumento del número de leucocitos (incluidos basófilos y eosinófilos) compatibles con una respuesta inflamatoria, así como vacuolización de los hepatocitos portales sin signos de lesión hepática. Todos los efectos fueron reversibles.

Genotoxicidad/carcinogenicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad. No se prevé que los componentes de la vacuna (lípidos y ARNm) tengan potencial genotóxico.

Toxicidad para la reproducción

Se investigó la toxicidad para la reproducción y el desarrollo en ratas en un estudio combinado de toxicidad para el desarrollo y fertilidad en el que se administró Comirnaty por vía intramuscular a ratas hembra antes del apareamiento y durante la gestación (recibieron 4 dosis humanas completas, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal, entre el día 21 antes del apareamiento y el día 20 de gestación). Se produjeron respuestas de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en las madres desde antes del apareamiento hasta el final del estudio el día 21 después del parto, así como en los fetos y las crías. No se observaron efectos relacionados con la vacuna en la fertilidad femenina, la gestación ni el desarrollo embriofetal o de las crías. No se dispone de datos de Comirnaty en relación con la transferencia placentaria de la vacuna o la excreción de la vacuna en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterol
Trometamol
Hidrocloruro de trometamol
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C.
La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

2 años si se conserva a entre -90 °C y -60 °C.
Dentro del periodo de validez de 2 años, los viales descongelados (previamente congelados) se pueden conservar a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas.

Procedimiento de descongelación
Viales monodosis
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales monodosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales multidosis
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales multidosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 6 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados)
Conservación y transporte durante 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 2 años.

- Al pasar la vacuna a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, se debe anotar la fecha de caducidad actualizada en el embalaje exterior y la vacuna se debe usar o desechar antes de la fecha de caducidad actualizada. Se debe tachar la fecha de caducidad original.
- Si la vacuna se recibe a entre 2 °C y 8 °C, se debe conservar a entre 2 °C y 8 °C. Se debe haber actualizado la fecha de caducidad indicada en el embalaje exterior para reflejar la fecha de caducidad en condiciones de refrigeración y se debe haber tachado la fecha de caducidad original.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar.

Manejo de las desviaciones de la temperatura durante la conservación en condiciones de refrigeración

- Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre –2 °C y 2 °C durante el periodo de validez de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C, incluidas hasta 12 horas después de la primera punción.

Esta información tiene por finalidad guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

Viales abiertos

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 12 horas a entre 2 °C y 30 °C, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya los riesgos de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Durante la conservación, reduzca al mínimo la exposición a la luz ambiente y evite la exposición directa a la luz del sol y a la luz ultravioleta.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y la primera apertura, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

La dispersión Comirnaty se suministra en un vial transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color gris con un precinto de aluminio.

Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.
Un vial multidosis (2,25 ml) contiene 6 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Tamaño del envase de viales monodosis: 10 viales.

Tamaños del envase de viales multidosis: 10 viales o 195 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color gris** y que el **nombre del producto es Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable** (personas de 12 años de edad y mayores)**.**
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos. Asegúrese de que

los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
  - Viales monodosis: un envase de 10 viales monodosis puede tardar 2 horas en descongelarse.
  - Viales multidosis: un envase de 10 viales multidosis puede tardar 6 horas en descongelarse.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Preparación de dosis de 0,3 ml

- Mezcle suavemente los viales invirtiéndolos diez veces antes de su uso. No los agite.
- Antes de mezclarla, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas de color entre blanco y blanquecino.
- Después de mezclarla, la vacuna debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo:
  - Viales monodosis
    - Extraiga una dosis única de 0,3 ml de vacuna.
    - Deseche el vial y el volumen sobrante.
  - Viales multidosis
    - Los viales multidosis contienen 6 dosis de 0,3 ml cada una.
    - Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
    - Extraiga 0,3 ml de Comirnaty.

  Para extraer 6 dosis de un mismo vial se deben **utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Anote la hora y la fecha apropiadas en el vial. Deseche la vacuna que no ha sido utilizada 12 horas después de la primera punción.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemania

Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viales monodosis

EU/1/20/1528/013

Viales multidosis

EU/1/20/1528/002
EU/1/20/1528/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/diciembre/2020
Fecha de la última renovación: 10/octubre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Este medicamento es un vial multidosis con una cápsula de cierre de color naranja y se debe diluir antes de su uso.

Un vial (1,3 ml) contiene 10 dosis de 0,2 ml tras la dilución, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Una dosis (0,2 ml) contiene 10 microgramos de tozinamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados, encapsulado en nanopartículas lipídicas).

El tozinamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para dispersión inyectable (concentrado estéril).
La vacuna es una dispersión de color entre blanco y blanquecino (pH: 6,9-7,9).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en niños de entre 5 y 11 años de edad.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad)
Comirnaty 10 microgramos/dosis se administra por vía intramuscular tras la dilución como dosis única de 0,2 ml para los niños de entre 5 y 11 años de edad independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19 (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Personas gravemente inmunocomprometidas de 5 años de edad y mayores
Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas conforme a las recomendaciones nacionales (ver sección 4.4).

Comirnaty 10 microgramos/dosis solo debe usarse en niños de entre 5 y 11 años de edad.

Población pediátrica
Se dispone de formulaciones pediátricas para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Para ver información detallada, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la vacuna en lactantes menores de 6 meses.

Forma de administración

Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular tras la dilución (ver sección 6.6).

Tras la dilución, los viales de Comirnaty contienen 10 dosis de 0,2 ml de vacuna. Para extraer 10 dosis de un mismo vial, se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:
- Cada dosis debe contener 0,2 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,2 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

El lugar preferido es el músculo deltoides del brazo.

No inyecte la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o medicamento.

Para las precauciones que se deben tomar antes de administrar la vacuna, ver sección 4.4.

Para instrucciones sobre la descongelación, la manipulación y la eliminación de la vacuna, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

Hipersensibilidad y anafilaxia
Se han notificado eventos de anafilaxia. El tratamiento y la supervisión médica apropiados deben estar siempre fácilmente disponibles en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se debe administrar ninguna otra dosis de la vacuna a las personas que hayan experimentado anafilaxia después de una dosis previa de Comirnaty.

Miocarditis y pericarditis
Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty. Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes (ver sección 4.8). Los datos disponibles indican que la mayoría de los casos se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados (incluidos los padres o cuidadores) que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar directrices o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Reacciones relacionadas con ansiedad
Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés (por ejemplo, mareo, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardiaca, alteración de la presión arterial, parestesia, hipoestesia y sudoración), asociadas al propio proceso de vacunación. Las reacciones relacionadas con estrés son temporales y se resuelven de forma espontánea. Se debe indicar a las personas que notifiquen los síntomas al responsable de la vacunación para su evaluación. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Enfermedad concomitante
La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación
Como con otras inyecciones intramusculares, la vacuna se debe administrar con precaución en personas que estén recibiendo tratamiento anticoagulante o en aquellas que presenten trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Personas inmunocomprometidas
No se ha evaluado la eficacia ni la seguridad de la vacuna en personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Comirnaty puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

Duración de la protección
Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna
Como con cualquier vacuna, la vacunación con Comirnaty puede no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 7 días después de la vacunación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado la administración concomitante de Comirnaty con otras vacunas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Una amplia cantidad de datos observacionales sobre mujeres embarazadas vacunadas con Comirnaty durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado un riesgo aumentado para desenlaces adversos de los embarazos. Aun cuando actualmente los datos sobre los desenlaces del embarazo después de la vacunación durante el primer trimestre son limitados, no se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Comirnaty se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

No se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a Comirnaty en madres en período de lactancia es insignificante. Los datos observacionales de mujeres en período de lactancia después de la vacunación no han mostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Comirnaty sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis

En el estudio 3, un total de 3 109 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 10 µg y un total de 1 538 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron un placebo. En el momento del análisis de la fase 2/3 del estudio 3 con los datos obtenidos hasta la fecha de corte de 20 de mayo de 2022, 2 206 niños (1 481 que recibieron Comirnaty 10 µg y 725 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis en el periodo de seguimiento ciego controlado con placebo. La evaluación de la seguridad en el estudio 3 está en curso.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en participantes de entre 5 y 11 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 30 %), enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (≥ 20 %), mialgia, escalofríos y diarrea (> 10 %).

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo
En un subgrupo del estudio 3, un total de 2 408 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty 10 microgramos al menos 5 meses (intervalo de entre 5,3 y 19,4 meses) después de completar la pauta primaria. El análisis del subgrupo del estudio 3 de fase 2/3 se basa en datos recopilados hasta la fecha de corte de 28 de febrero de 2023 (mediana del tiempo de seguimiento de 6,4 meses).

El perfil de seguridad global para la dosis de refuerzo fue similar al observado después de la pauta primaria. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad después de la dosis de refuerzo fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 30 %), cefalea (> 20 %), mialgia, escalofríos y enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %).

Adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis de seguimiento de seguridad a largo plazo en el estudio 2, 2 260 adolescentes (1 131 que recibieron Comirnaty y 1 129 que recibieron el placebo) tenían entre 12 y 15 años de edad. De ellos, 1 559 adolescentes (786 que recibieron Comirnaty y 773 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 90 %), fatiga y cefalea (> 70 %), mialgia y escalofríos (> 40 %), artralgia y fiebre (> 20 %).

Participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis
En el estudio 2, un total de 22 026 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 30 µg y un total de 22 021 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron un placebo (incluidos 138 y 145 adolescentes de 16 y 17 años de edad en los grupos de la vacuna y del placebo, respectivamente). Un total de 20 519 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron 2 dosis de Comirnaty.

En el momento del análisis del estudio 2 con fecha de corte de los datos de 13 de marzo de 2021 para el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de apertura del ciego del tratamiento de los participantes, un total de 25 651 (58,2 %) participantes (13 031 que recibieron Comirnaty y 12 620 que recibieron el placebo) de 16 años de edad y mayores habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis. Esto incluía un total de 15 111 participantes (7 704 que recibieron Comirnaty y 7 407 que recibieron el placebo) de entre 16 y 55 años de edad y un total de 10 540 participantes (5 327 que recibieron Comirnaty y 5 213 que recibieron el placebo) de 56 años de edad y mayores.

Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 50 %), mialgia (> 40 %), escalofríos (> 30 %), artralgia (> 20 %) y fiebre e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %), y generalmente fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en un plazo de pocos días después de la vacunación. Una edad mayor se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactogenicidad.

El perfil de seguridad en 545 participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron Comirnaty, que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, fue similar al observado en la población general.

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
Un subgrupo de los participantes de 306 adultos de entre 18 y 55 años de edad en la fase 2/3 del estudio 2 que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 6 meses (intervalo de entre 4,8 y 8,0 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una

mediana de tiempo de seguimiento de 8,3 meses (intervalo de entre 1,1 y 8,5 meses) y 301 participantes habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 6 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (22 de noviembre de 2021).

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo fue similar al observado después de 2 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de entre 18 y 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 30 %), escalofríos y artralgia (> 20 %).

En el estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo, los participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (5 081 participantes) o placebo (5 044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de Comirnaty. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 2,8 meses (intervalo de entre 0,3 y 7,5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos (8 de febrero de 2022). De ellos, 1.281 participantes (895 que recibieron Comirnaty y 386 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo de Comirnaty. No se identificaron nuevas reacciones adversas a Comirnaty.

Un subgrupo de los participantes en la fase 2/3 del estudio 2 de 825 adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 11,2 meses (intervalo de entre 6,3 y 20,1 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 9,5 meses (intervalo de entre 1,5 y 10,7 meses) conforme a los datos obtenidos hasta la fecha de corte de los datos (3 de noviembre de 2022). No se identificó ninguna reacción adversa nueva de Comirnaty.

Dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19

En 5 estudios independientes sobre el uso de una dosis de refuerzo de Comirnaty en personas que habían completado la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) no se identificaron nuevos problemas de seguridad (ver sección 5.1).

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos y en la experiencia posautorización en personas de 5 años de edad y mayores

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos se presentan a continuación conforme a las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos clínicos y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 5 años de edad y mayores

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfadenopatía[a]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria[b], angioedema[b])
	No conocida	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo[d]; letargia

	Raros	Parálisis facial periférica aguda[c]
	No conocida	Parestesia[d]; hipoestesia[d]
Trastornos cardiacos	Muy raros	Miocarditis[d]; pericarditis[d]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea[d]
	Frecuentes	Náuseas; vómitos[d]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hiperhidrosis; sudoración nocturna
	No conocida	Eritema multiforme[d]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia; mialgia
	Poco frecuentes	Dolor en la extremidad[e]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Hemorragia menstrual abundante[i]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos; fiebre[f]; hinchazón en el lugar de inyección
	Frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de inyección[h]
	Poco frecuentes	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección
	No conocida	Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna[d]; hinchazón facial[g]

a. En participantes de 5 años de edad y mayores, se notificó una frecuencia más alta de linfadenopatía después de una dosis de refuerzo (≤ 2,8 %) que después de dosis primarias (≤ 0,9 %) de la vacuna.
b. La categoría de frecuencia para la urticaria y el angioedema fue raras.
c. Durante el periodo de seguimiento de la seguridad del ensayo clínico hasta el 14 de noviembre de 2020, cuatro participantes del grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 notificaron parálisis facial periférica aguda. La aparición de parálisis facial tuvo lugar el día 37 después de la primera dosis (el participante no recibió la segunda dosis) y los días 3, 9 y 48 después de la segunda dosis. No se notificaron casos de parálisis facial periférica aguda en el grupo del placebo.
d. Reacción adversa determinada después de la autorización.
e. Hace referencia al brazo vacunado.
f. Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
g. Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
h. El enrojecimiento en el lugar de inyección se produjo con una frecuencia mayor (muy frecuente) en niños de entre 5 y 11 años de edad.
i. La mayoría de los casos no parecían ser graves y eran de carácter temporal.

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis y pericarditis
El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Comirnaty es más alto en los varones jóvenes (ver sección 4.4).

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Comirnaty. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 0,265 (IC del 95 % de 0,255 a 0,275) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días tras la segunda dosis, hubo 0,56 (IC del 95 % de 0,37 a 0,74) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas.

Datos limitados indican que el riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty en niños de entre 5 y 11 años de edad parece ser menor que entre los 12 y los 17 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se dispone de datos de sobredosis de 52 participantes en estudio incluidos en el ensayo clínico que, debido a un error en la dilución, recibieron 58 microgramos de Comirnaty. Los receptores de la vacuna no comunicaron un aumento de la reactogenicidad ni de las reacciones adversas.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar las funciones vitales y un posible tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas virales, código ATC: J07BN01

Mecanismo de acción

El ARN mensajero con nucleósidos modificados presente en Comirnaty está formulado en nanopartículas lipídicas, que posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped para dirigir la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2. El ARNm codifica una proteína S anclada a la membrana y de longitud completa con dos mutaciones puntuales en la hélice central. La mutación de estos dos aminoácidos a prolina bloquea la proteína S en una conformación prefusión preferida desde el punto de vista antigénico. La vacuna genera respuestas tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular contra el antígeno de la espícula (S), que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19.

Eficacia

El estudio 2 es un estudio de fase 1/2/3, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento para el observador, de selección de vacuna candidata, de búsqueda de dosis y de eficacia en participantes de 12 años de edad y mayores. La aleatorización se estratificó en función de la edad: de 12 a 15 años de edad, de 16 a 55 años de edad o de 56 años de edad y mayores, con un mínimo del 40 % de participantes en el grupo ≥ 56 años. En el estudio se excluyó a los participantes inmunocomprometidos y a aquellos que tenían un diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19. Se incluyó a participantes con enfermedad estable preexistente, definida como enfermedad que no requirió un cambio importante del tratamiento ni hospitalización por agravamiento de la enfermedad en las 6 semanas previas a la inclusión, así como a participantes con infección estable conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB).

Eficacia en participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis
En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 44 000 participantes para recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 o del placebo. Los análisis de la eficacia incluyeron a participantes que recibieron su segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera dosis. La mayoría (93,1 %) de los receptores de la vacuna recibió la segunda dosis entre 19 días y 23 días después de la primera dosis. Está previsto realizar un seguimiento de los participantes durante un máximo de 24 meses después de la segunda dosis, para efectuar evaluaciones de la seguridad y eficacia frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo

mínimo de 14 días antes y después de la administración de una vacuna antigripal para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 60 días antes o después de recibir hemoderivados/productos plasmáticos o inmunoglobulinas hasta la conclusión del estudio para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19.

La población para el análisis del criterio principal de valoración de la eficacia incluyó a 36 621 participantes de 12 años de edad y mayores (18 242 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 18 379 en el grupo del placebo) sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis. Además, 134 participantes tenían entre 16 y 17 años de edad (66 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 68 en el grupo del placebo) y 1 616 participantes tenían 75 años de edad o más (804 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 812 en el grupo del placebo).

En el momento del análisis del criterio principal de valoración de la eficacia, los participantes habían sido objeto de seguimiento en busca de la aparición de COVID-19 sintomática durante un total de 2 214 personas-años para la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y durante un total de 2 222 personas-años en el grupo del placebo.

No se observaron diferencias clínicas significativas en la eficacia global de la vacuna en participantes que presentaban riesgo de COVID-19 grave, incluidos aquellos con 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave (p. ej., asma, índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m^2, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

La información sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 2.

Tabla 2. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 18 198 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)[e]**
Todos los participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
De 16 a 64 años	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 años o más	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
De 65 a 74 años	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 años y mayores	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (–13,1; 100,0)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19. (*Definición de caso: [al menos 1 de] fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la última dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las

visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia. El IC no está ajustado en función de la multiplicidad.

La eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 % del 89,6 % al 97,6 %) en los participantes de 16 años de edad y mayores con o sin signos de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis de subgrupos del criterio principal de valoración de la eficacia mostraron estimaciones puntuales de la eficacia similares entre sexos, grupos étnicos y los participantes con enfermedades concomitantes asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Se realizaron análisis actualizados de eficacia con los casos adicionales de COVID-19 confirmados recogidos durante la fase de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento, que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población evaluable en cuanto a la eficacia.

La información actualizada sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 3.

Tabla 3. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2* antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) durante el período de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 20 998 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])
Todos los participantes[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años o más	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
De 65 a 74 años	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 años y mayores	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
f. Se incluyen los casos confirmados en participantes de entre 12 y 15 años de edad: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

En el análisis actualizado de la eficacia, la eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 91,1 % (IC del 95 % del 88,8 % al 93,0 %) durante el periodo en el que las variantes de Wuhan/silvestre y alfa eran las cepas circulantes predominantes en los participantes de la población evaluable en cuanto a la eficacia con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis actualizados de la eficacia por subgrupo mostraron estimaciones puntuales similares de la eficacia en los distintos sexos, grupos étnicos, regiones geográficas y participantes con enfermedades concomitantes y obesidad asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Eficacia frente a la COVID-19 grave
Los análisis actualizados de la eficacia de los criterios de valoración secundarios de la eficacia respaldaron el beneficio de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la COVID-19 grave.

A fecha de 13 de marzo de 2021, solo se presenta la eficacia de la vacuna frente a la COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 (tabla 4), ya que el número de casos de COVID-19 en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar en los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 tanto en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 como en el grupo del placebo.

Tabla 4. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 conforme a la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos* después de la primera dosis o a partir de 7 días después de la segunda dosis en el seguimiento controlado con placebo

	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])	**Placebo casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[c])**
Después de la primera dosis[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 días después de la segunda dosis[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).
* La FDA define COVID-19 grave como COVID-19 confirmada y presencia de al menos uno de los siguientes acontecimientos:

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardiaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno ≤ 93 % en el aire ambiente al nivel del mar, o cociente entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno < 300 mm Hg).

- Insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación con membrana extracorpórea [OMEC]).
- Evidencia de choque cardiocirculatorio (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mm Hg o necesidad de vasopresores).
- Disfunción renal, hepática o neurológica aguda grave.
- Ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- Muerte.

a. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
b. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
c. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
d. Eficacia evaluada en toda la población evaluable en cuanto a la eficacia disponible que recibió la primera dosis (población por intención de tratar modificada) que incluía a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio.
e. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es desde la primera dosis hasta el final del período de vigilancia.
f. Eficacia evaluada en la población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) que incluía a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio conforme a la aleatorización dentro del plazo predefinido y que no presentaban ninguna desviación importante del protocolo conforme al criterio del médico.
g. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

Eficacia e inmunogenicidad en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis inicial del estudio 2 en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (lo que representa una mediana de duración del seguimiento de > 2 meses después de la segunda dosis) sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 005 participantes que recibieron la vacuna y hubo 16 casos en los 978 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 75,3 al 100,0). En participantes con o sin evidencia de infección previa no hubo ningún caso en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 18 casos en los 1 110 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 78,1 al 100,0).

Se realizaron análisis de eficacia actualizados con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia actualizado del estudio 2 en adolescentes de 12 a 15 años de edad sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 057 participantes que recibieron la vacuna y hubo 28 casos en los 1 030 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 86,8 al 100,0) durante el periodo en el que la variante alfa era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 0 casos en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 30 casos en los 1 109 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 87,5 al 100,0).

En el estudio 2, se realizó un análisis de los títulos de neutralización del SARS-CoV-2 un mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis comparando la respuesta en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (n = 190) con la respuesta en participantes de entre 16 y 25 años de edad (n = 170).

La razón de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) de los títulos entre el grupo de entre 12 y 15 años de edad y el grupo de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,76, con un IC del 95 % bilateral de entre 1,47 y 2,10. Por consiguiente, se cumplió el criterio de no inferioridad de 1,5 veces, ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) fue > 0,67.

Eficacia e inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis

El estudio 3 es un estudio de fase 1/2/3 que consta de una parte de búsqueda de dosis de la vacuna sin enmascaramiento (fase 1) y de una parte de eficacia multicéntrica, multinacional, aleatorizada, controlada con un placebo salino y con enmascaramiento para el observador (fase 2/3) en el que se ha incluido a participantes de entre 5 y 11 años de edad. La mayoría (94,4 %) de los receptores de la vacuna aleatorizados recibieron la segunda dosis entre 19 y 23 días después de la primera dosis.

En la tabla 5 se presentan los resultados descriptivos de la eficacia de la vacuna en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2. No se observaron casos de COVID-19 ni en el grupo de la vacuna ni en el grupo del placebo en participantes con evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Tabla 5. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis: sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Fase 2/3 – Población de niños de entre 5 y 11 años de edad evaluable en cuanto a la eficacia

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 10 µg/dosis Nª = 1 305 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	**Placebo Nª = 663 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)**
Niños de entre 5 y 11 años de edad	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7, 98,3)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas incluían: fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del periodo de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

Se realizaron análisis de eficacia basados en hipótesis preespecificadas con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia del estudio 3 en niños de 5 a 11 años de edad sin evidencia de infección previa, hubo 10 casos en los 2 703 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 348 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 88,2 % (intervalo de confianza del 95 % del 76,2 al 94,7) durante el periodo en el que la variante delta era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 12 casos en los 3 018 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 511 participantes que

recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 85,7 % (intervalo de confianza del 95 % del 72,4 al 93,2).

En el estudio 3, un análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes demostró la eficacia mediante inmunogenicidad puente de las respuestas inmunitarias al comparar niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) de la parte de fase 2/3 del estudio 3 con participantes de entre 16 y 25 años de edad de la parte de fase 2/3 del estudio 2 que no tenían evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, ya que se cumplieron los criterios preespecificados de inmunogenicidad puente para la razón de la media geométrica (GMR) y la diferencia de respuesta serológica, definida la respuesta serológica como la consecución de una elevación de al menos 4 veces del NT50 frente al SARS-CoV-2 con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis).

La GMR del NT50 frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) en comparación con el valor en adultos jóvenes de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,04 (IC del 95 % bilateral: 0,93, 1,18). Entre los participantes sin evidencia previa de infección por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, el 99,2 % de los niños de entre 5 y 11 años de edad y el 99,2 % de los participantes de entre 16 y 25 años de edad presentaban una respuesta serológica 1 mes después de la segunda dosis. La diferencia en las proporciones de pacientes que presentaban una respuesta serológica entre los dos grupos de edad (niños y adultos jóvenes) fue del 0,0 % (IC del 95 % bilateral: –2,0 %, 2,2 %). Esta información se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Resumen de la razón de la media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 % y de la diferencia de los porcentajes de participantes con respuesta serológica – Comparación de niños de entre 5 y 11 años de edad (estudio 3) y participantes de entre 16 y 25 años de edad (estudio 2) – Participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la segunda dosis – Subgrupo de inmunogenicidad puente – Fase 2/3 – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

		Vacuna de ARNm frente a COVID-19		Entre 5 y 11 años/ entre 16 y 25 años	
		10 µg/dosis Entre 5 y 11 años Nª = 264	30 µg/dosis Entre 16 y 25 años Nª = 253		
	Punto temporal[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMR[d] (IC del 95 %[d])	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[e] (S/N)
Media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f] (GMT[c])	1 mes después de la segunda dosis	1 197,6 (1 106,1, 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5, 1 257,2)	1,04 (0,93, 1,18)	S
	Punto temporal[b]	n[g] (%) (IC del 95 %[h])	n[g] (%) (IC del 95 %[h])	Diferencia (%)[i] (IC del 95 %[j])	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[k] (S/N)
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f]	1 mes después de la segunda dosis	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (–2,0, 2,2)	S

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos.

Nota: Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (extracción de la muestra de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita de la primera dosis y 1 mes después de la segunda dosis, sin detección del SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal]) en las visitas de la primera y de la segunda dosis y con un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada con extracción de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

Nota: La respuesta serológica se define como la consecución de una elevación ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis). Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera una respuesta serológica un resultado del análisis tras la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. N = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis antes de la vacunación y 1 mes después de la segunda dosis. Estos valores también son los denominadores utilizados en los cálculos del porcentaje de las tasas de respuesta serológica.
b. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
e. Se declara inmunogenicidad puente basada en la GMT si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la GMR es superior a 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
f. El NT50 frente al SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa

USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.

g. n = número de participantes con respuesta serológica basada en el NT50 1 mes después de la segunda dosis.
h. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
i. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad).
j. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
k. Se declara inmunogenicidad puente basada en la tasa de respuesta serológica si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en la respuesta serológica es superior a –10,0 %.

Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo

Se administró una dosis de refuerzo de Comirnaty a 401 participantes seleccionados aleatoriamente en el estudio 3. La eficacia de una dosis de refuerzo en niños de entre 5 y 11 años de edad se deduce a partir de la inmunogenicidad. La inmunogenicidad en este caso se evaluó mediante el NT50 frente a la cepa de referencia del SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Los análisis del NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con los valores antes de la dosis de refuerzo demostraron un aumento sustancial de las GMT en niños de entre 5 y 11 años de edad que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis y de la dosis de refuerzo. Este análisis se resume en la tabla 7.

Tabla 7. Resumen de la media geométrica de los títulos – NT50 – Participantes sin evidencia de infección – Fase 2/3 – Conjunto de análisis de la inmunogenicidad – Entre 5 y 11 años de edad – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

	Punto temporal de obtención de muestras[a]		
Ensayo	**1 mes después de la dosis de refuerzo (n^b = 67)** **GMT^c (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la segunda dosis (n^b = 96)** **GMT^c (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la dosis de refuerzo/ 1 mes después de la segunda dosis** **GMR^d (IC del 95 %[d])**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (1 mes después de la dosis de refuerzo menos 1 mes después de la segunda dosis) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Comirnaty en la población pediátrica en la prevención de COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Toxicidad general

Las ratas que recibieron Comirnaty por vía intramuscular (recibieron 3 dosis humanas completas una vez por semana, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal) mostraron cierto grado de edema y eritema en el lugar de inyección y un aumento del número de leucocitos (incluidos basófilos y eosinófilos) compatibles con una respuesta inflamatoria, así como vacuolización de los hepatocitos portales sin signos de lesión hepática. Todos los efectos fueron reversibles.

Genotoxicidad/carcinogenicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad. No se prevé que los componentes de la vacuna (lípidos y ARNm) tengan potencial genotóxico.

Toxicidad para la reproducción

Se investigó la toxicidad para la reproducción y el desarrollo en ratas en un estudio combinado de toxicidad para el desarrollo y fertilidad en el que se administró Comirnaty por vía intramuscular a ratas hembra antes del apareamiento y durante la gestación (recibieron 4 dosis humanas completas, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal, entre el día 21 antes del apareamiento y el día 20 de gestación). Se produjeron respuestas de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en las madres desde antes del apareamiento hasta el final del estudio el día 21 después del parto, así como en los fetos y las crías. No se observaron efectos relacionados con la vacuna en la fertilidad femenina, la gestación ni el desarrollo embriofetal o de las crías. No se dispone de datos de Comirnaty en relación con la transferencia placentaria de la vacuna o la excreción de la vacuna en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterol
Trometamol
Hidrocloruro de trometamol
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C.
La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

2 años si se conserva a entre -90 °C y -60 °C.
Dentro del periodo de validez de 2 años, los viales descongelados (previamente congelados) se pueden conservar a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas.

Procedimiento de descongelación
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 4 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados)
10 semanas de conservación y transporte a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 2 años.

- Al pasar la vacuna a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, se debe anotar la fecha de caducidad actualizada en el embalaje exterior y la vacuna se debe usar o desechar antes de la fecha de caducidad actualizada. Se debe tachar la fecha de caducidad original.
- Si la vacuna se recibe a entre 2 °C y 8 °C, se debe conservar a entre 2 °C y 8 °C. Se debe haber actualizado la fecha de caducidad indicada en el embalaje exterior para reflejar la fecha de caducidad en condiciones de refrigeración y se debe haber tachado la fecha de caducidad original.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.
Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar.

Manejo de las desviaciones de la temperatura durante la conservación en condiciones de refrigeración

- Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre –2 °C y 2 °C, y dentro del periodo de validez de 10 semanas entre 2 °C y 8 °C.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C, incluidas hasta 12 horas después de la primera punción.

Esta información tiene por finalidad guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

Medicamento diluido

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 12 horas a entre 2 °C y 30 °C tras la dilución con una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %), que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Durante la conservación, reduzca al mínimo la exposición a la luz ambiente y evite la exposición directa a la luz del sol y a la luz ultravioleta.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1,3 ml de concentrado para dispersión en un vial multidosis transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color naranja con un precinto de aluminio. Cada vial contiene 10 dosis, ver sección 6.6.

Tamaños del envase: 10 viales o 195 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color naranja** y que el **nombre del producto es Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable** (niños de entre 5 y 11 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 4 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Dilución

- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.
- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con **1,3 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)**, utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.
- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 1,3 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.

- Los viales diluidos se deben marcar con la **fecha y hora de eliminación** apropiadas.
- **Tras la dilución**, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de **12 horas**.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

Preparación de dosis de 0,2 ml

- Tras la dilución, el vial contiene 2,6 ml a partir de los cuales se pueden extraer 10 dosis de 0,2 ml.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga 0,2 ml de Comirnaty para los niños de entre 5 y 11 años de edad.
  Para extraer 10 dosis de un mismo vial se deben utilizar **jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,2 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,2 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/004
EU/1/20/1528/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/diciembre/2020
Fecha de la última renovación: 10/octubre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Este medicamento es un vial multidosis con una cápsula de cierre de color granate y se debe diluir antes de su uso.

Un vial (0,4 ml) contiene 10 dosis de 0,2 ml tras la dilución, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Una dosis (0,2 ml) contiene 3 microgramos de tozinamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados, encapsulado en nanopartículas lipídicas).

El tozinamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para dispersión inyectable (concentrado estéril).
La vacuna es una dispersión de color entre blanco y blanquecino (pH: 6,9-7,9).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad sin antecedentes de haber completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o de infección previa por el SARS-CoV-2
Comirnaty 3 microgramos/dosis se administra por vía intramuscular tras la dilución en una pauta primaria de 3 dosis (0,2 ml cada una). Se recomienda administrar la segunda dosis 3 semanas después de la primera dosis seguida de una tercera dosis administrada al menos 8 semanas después de la segunda dosis (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Si un niño cumple 5 años de edad entre sus dosis de la pauta primaria, deberá completar la pauta primaria con el mismo nivel de dosis de 3 microgramos.

Lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad con antecedentes de haber completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o de infección previa por el SARS-CoV-2
Comirnaty 3 microgramos/dosis se administra por vía intramuscular tras la dilución como dosis única de 0,2 ml para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Personas gravemente inmunocomprometidas de entre 6 meses y 4 años de edad
Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas conforme a las recomendaciones nacionales (ver sección 4.4).

Intercambiabilidad
La pauta primaria puede consistir en cualquier vacuna Comirnaty previa o actual, sin superar el número total de dosis necesarias como pauta primaria. La pauta primaria solo se debe administrar una vez.

No se ha establecido la intercambiabilidad de Comirnaty con vacunas frente a COVID-19 de otros fabricantes.

Población pediátrica
Se dispone de formulaciones pediátricas para los niños de entre 5 y 11 años de edad. Para ver información detallada, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la vacuna en lactantes menores de 6 meses.

Forma de administración

Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular tras la dilución (ver sección 6.6).

Tras la dilución, los viales de Comirnaty contienen 10 dosis de 0,2 ml de vacuna. Para extraer 10 dosis de un mismo vial, se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:

- Cada dosis debe contener 0,2 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,2 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

En lactantes de entre 6 y menos de 12 meses de edad, el lugar de inyección recomendado es la cara anterolateral del muslo. En personas de 1 año de edad y mayores, el lugar de inyección recomendado es la cara anterolateral del muslo o el músculo deltoides.

No inyecte la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o medicamento.

Para las precauciones que se deben tomar antes de administrar la vacuna, ver sección 4.4.

Para instrucciones sobre la descongelación, la manipulación y la eliminación de la vacuna, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

Hipersensibilidad y anafilaxia
Se han notificado eventos de anafilaxia. El tratamiento y la supervisión médica apropiados deben estar siempre fácilmente disponibles en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se debe administrar ninguna otra dosis de la vacuna a las personas que hayan experimentado anafilaxia después de una dosis previa de Comirnaty.

Miocarditis y pericarditis
Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty. Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes (ver sección 4.8). Los datos disponibles indican que la mayoría de los casos se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados (incluidos los padres o cuidadores) que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar directrices o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Reacciones relacionadas con ansiedad
Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés (por ejemplo, mareo, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardiaca, alteración de la presión arterial, parestesia, hipoestesia y sudoración), asociadas al propio proceso de vacunación. Las reacciones relacionadas con estrés son temporales y se resuelven de forma espontánea. Se debe indicar a las personas que notifiquen los síntomas al responsable de la vacunación para su evaluación. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Enfermedad concomitante
La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación
Como con otras inyecciones intramusculares, la vacuna se debe administrar con precaución en personas que estén recibiendo tratamiento anticoagulante o en aquellas que presenten

trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Personas inmunocomprometidas
No se ha evaluado la eficacia ni la seguridad de la vacuna en personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Comirnaty puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

Duración de la protección
Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna
Como con cualquier vacuna, la vacunación con Comirnaty puede no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 7 días después de la vacunación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado la administración concomitante de Comirnaty con otras vacunas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable no está indicado en personas mayores de 5 años de edad.

Para información detallada sobre el uso en personas mayores de 5 años de edad, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Comirnaty sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Lactantes de entre 6 y 23 meses de edad: después de 3 dosis
En un análisis del estudio 3 (fase 2/3), 2 176 lactantes (1 458 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 718 recibieron un placebo) tenían entre 6 y 23 meses de edad. Según los datos del periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos de 28 de febrero de 2023, 720 lactantes de entre 6 y 23 meses de edad que recibieron una pauta primaria de 3 dosis (483 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 237 recibieron un placebo) han sido objeto de seguimiento durante una mediana de 1,7 meses después de la tercera dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes en lactantes de entre 6 y 23 meses de edad que recibieron alguna dosis de la pauta primaria fueron irritabilidad (> 60 %), somnolencia (> 40 %), disminución del apetito (> 30 %), dolor a la palpación en el lugar de inyección (> 20 %), enrojecimiento en el lugar de inyección y fiebre (> 10 %).

Niños de entre 2 y 4 años de edad: después de 3 dosis
En un análisis del estudio 3 (fase 2/3), 3 541 niños (2 368 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 1 173 recibieron un placebo) tenían entre 2 y 4 años de edad. Según los datos del periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos de 28 de febrero de 2023, 1 268 niños de entre 2 y 4 años de edad que recibieron una pauta primaria de 3 dosis (863 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 405 recibieron un placebo) han sido objeto de seguimiento durante una mediana de 2,2 meses después de la tercera dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 2 y 4 años de edad que recibieron alguna dosis de la pauta primaria fueron dolor en el lugar de inyección y fatiga (> 40 %), enrojecimiento en el lugar de inyección y fiebre (> 10 %).

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis
En el estudio 3, un total de 3 109 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 10 µg y un total de 1 538 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron un placebo. En el momento del análisis de la fase 2/3 del estudio 3 con los datos obtenidos hasta la fecha de corte de 20 de mayo de 2022, 2 206 niños (1 481 que recibieron Comirnaty 10 µg y 725 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis en el periodo de seguimiento ciego controlado con placebo. La evaluación de la seguridad en el estudio 3 está en curso.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en participantes de entre 5 y 11 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 30 %), enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (≥ 20 %), mialgia, escalofríos y diarrea (> 10 %).

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo
En un subgrupo del estudio 3, un total de 2 408 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty 10 microgramos al menos 5 meses (intervalo de entre 5,3 y 19,4 meses) después de completar la pauta primaria. El análisis del subgrupo del estudio 3 de fase 2/3 se basa en datos recopilados hasta la fecha de corte de 28 de febrero de 2023 (mediana del tiempo de seguimiento de 6,4 meses).

El perfil de seguridad global para la dosis de refuerzo fue similar al observado después de la pauta primaria. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad después de la dosis de refuerzo fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 30 %), cefalea (> 20 %), mialgia, escalofríos y enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %).

Adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis de seguimiento de seguridad a largo plazo en el estudio 2, 2 260 adolescentes (1 131 que recibieron Comirnaty y 1 129 que recibieron el placebo) tenían entre 12 y 15 años de edad. De ellos, 1 559 adolescentes (786 que recibieron Comirnaty y 773 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 90 %), fatiga y cefalea (> 70 %), mialgia y escalofríos (> 40 %), artralgia y fiebre (> 20 %).

Participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis
En el estudio 2, un total de 22 026 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 30 µg y un total de 22 021 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron un placebo (incluidos 138 y 145 adolescentes de 16 y 17 años de edad en los grupos de la

vacuna y del placebo, respectivamente). Un total de 20 519 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron 2 dosis de Comirnaty.

En el momento del análisis del estudio 2 con fecha de corte de los datos de 13 de marzo de 2021 para el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de apertura del ciego del tratamiento de los participantes, un total de 25 651 (58,2 %) participantes (13 031 que recibieron Comirnaty y 12 620 que recibieron el placebo) de 16 años de edad y mayores habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis. Esto incluía un total de 15 111 participantes (7 704 que recibieron Comirnaty y 7 407 que recibieron el placebo) de entre 16 y 55 años de edad y un total de 10 540 participantes (5 327 que recibieron Comirnaty y 5 213 que recibieron el placebo) de 56 años de edad y mayores.

Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 50 %), mialgia (> 40 %), escalofríos (> 30 %), artralgia (> 20 %) y fiebre e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %), y generalmente fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en un plazo de pocos días después de la vacunación. Una edad mayor se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactogenicidad.

El perfil de seguridad en 545 participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron Comirnaty, que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, fue similar al observado en la población general.

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
Un subgrupo de los participantes de 306 adultos de entre 18 y 55 años de edad en la fase 2/3 del estudio 2 que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 6 meses (intervalo de entre 4,8 y 8,0 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 8,3 meses (intervalo de entre 1,1 y 8,5 meses) y 301 participantes habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 6 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (22 de noviembre de 2021).

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo fue similar al observado después de 2 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de entre 18 y 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 30 %), escalofríos y artralgia (> 20 %).

En el estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo, los participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (5 081 participantes) o placebo (5 044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de Comirnaty. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 2,8 meses (intervalo de entre 0,3 y 7,5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos (8 de febrero de 2022). De ellos, 1.281 participantes (895 que recibieron Comirnaty y 386 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo de Comirnaty. No se identificaron nuevas reacciones adversas a Comirnaty.

Un subgrupo de los participantes en la fase 2/3 del estudio 2 de 825 adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 11,2 meses (intervalo de entre 6,3 y 20,1 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 9,5 meses (intervalo de entre 1,5 y 10,7 meses) conforme a los datos obtenidos hasta la fecha de corte de los datos (3 de noviembre de 2022). No se identificó ninguna reacción adversa nueva de Comirnaty.

Dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19

En 5 estudios independientes sobre el uso de una dosis de refuerzo de Comirnaty en personas que habían completado la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) no se identificaron nuevos problemas de seguridad (ver sección 5.1).

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos y en la experiencia posautorización en personas de 6 meses de edad y mayores

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos se presentan a continuación conforme a las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos clínicos y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 6 meses de edad y mayores

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfadenopatía[a]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema[i], prurito, urticaria, angioedema[b])
	No conocida	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad[k]
	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea; somnolencia[k]
	Poco frecuentes	Mareo[d]; letargia
	Raros	Parálisis facial periférica aguda[c]
	No conocida	Parestesia[d]; hipoestesia[d]
Trastornos cardiacos	Muy raros	Miocarditis[d]; pericarditis[d]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea[d]
	Frecuentes	Náuseas; vómitos[d]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hiperhidrosis; sudoración nocturna
	No conocida	Eritema multiforme[d]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia; mialgia
	Poco frecuentes	Dolor en la extremidad[e]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Hemorragia menstrual abundante[l]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección; dolor a la palpación en el lugar de inyección[k] fatiga; escalofríos; fiebre[f]; hinchazón en el lugar de inyección
	Frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de inyección[h]
	Poco frecuentes	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección
	No conocida	Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna[d]; hinchazón facial[g]

a. En participantes de 5 años de edad y mayores, se notificó una frecuencia más alta de linfadenopatía después de una dosis de refuerzo (≤ 2,8 %) que después de dosis primarias (≤ 0,9 %) de la vacuna.
b. La categoría de frecuencia para el angioedema fue raras.
c. Durante el periodo de seguimiento de la seguridad del ensayo clínico hasta el 14 de noviembre de 2020, cuatro participantes del grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 notificaron parálisis facial

periférica aguda. La aparición de parálisis facial tuvo lugar el día 37 después de la primera dosis (el participante no recibió la segunda dosis) y los días 3, 9 y 48 después de la segunda dosis. No se notificaron casos de parálisis facial periférica aguda en el grupo del placebo.

d. Reacción adversa determinada después de la autorización.
e. Hace referencia al brazo vacunado.
f. Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
g. Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
h. El enrojecimiento en el lugar de inyección se produjo con una frecuencia mayor (muy frecuente) en participantes de entre 6 meses y 11 años de edad.
i. La categoría de frecuencia para el exantema fue frecuentes en los participantes de entre 6 y 23 meses de edad.
j. La categoría de frecuencia para la disminución del apetito fue muy frecuentes en los participantes de entre 6 y 23 meses de edad.
k. La irritabilidad, el dolor a la palpación en el lugar de inyección y la somnolencia corresponden a participantes de entre 6 y 23 meses de edad.
l. La mayoría de los casos no parecían ser graves y eran de carácter temporal.

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis y pericarditis
El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Comirnaty es más alto en los varones jóvenes (ver sección 4.4).

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Comirnaty. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 0,265 (IC del 95 % de 0,255 a 0,275) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días tras la segunda dosis, hubo 0,56 (IC del 95 % de 0,37 a 0,74) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas.

Datos limitados indican que el riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty en niños de entre 5 y 11 años de edad parece ser menor que entre los 12 y los 17 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se dispone de datos de sobredosis de 52 participantes en estudio incluidos en el ensayo clínico que, debido a un error en la dilución, recibieron 58 microgramos de Comirnaty. Los receptores de la vacuna no comunicaron un aumento de la reactogenicidad ni de las reacciones adversas.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar las funciones vitales y un posible tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas virales, código ATC: J07BN01

Mecanismo de acción

El ARN mensajero con nucleósidos modificados presente en Comirnaty está formulado en nanopartículas lipídicas, que posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped para dirigir la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2. El ARNm codifica una proteína S anclada a la membrana y de longitud completa con dos mutaciones puntuales en la hélice central. La mutación de estos dos aminoácidos a prolina bloquea la proteína S en una conformación prefusión preferida desde el punto de vista antigénico. La vacuna genera respuestas tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular contra el antígeno de la espícula (S), que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19.

Eficacia

El estudio 2 es un estudio de fase 1/2/3, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento para el observador, de selección de vacuna candidata, de búsqueda de dosis y de eficacia en participantes de 12 años de edad y mayores. La aleatorización se estratificó en función de la edad: de 12 a 15 años de edad, de 16 a 55 años de edad o de 56 años de edad y mayores, con un mínimo del 40 % de participantes en el grupo ≥ 56 años. En el estudio se excluyó a los participantes inmunocomprometidos y a aquellos que tenían un diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19. Se incluyó a participantes con enfermedad estable preexistente, definida como enfermedad que no requirió un cambio importante del tratamiento ni hospitalización por agravamiento de la enfermedad en las 6 semanas previas a la inclusión, así como a participantes con infección estable conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB).

Eficacia en participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis
En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 44 000 participantes para recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 o del placebo. Los análisis de la eficacia incluyeron a participantes que recibieron su segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera dosis. La mayoría (93,1 %) de los receptores de la vacuna recibió la segunda dosis entre 19 días y 23 días después de la primera dosis. Está previsto realizar un seguimiento de los participantes durante un máximo de 24 meses después de la segunda dosis, para efectuar evaluaciones de la seguridad y eficacia frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 14 días antes y después de la administración de una vacuna antigripal para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 60 días antes o después de recibir hemoderivados/productos plasmáticos o inmunoglobulinas hasta la conclusión del estudio para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19.

La población para el análisis del criterio principal de valoración de la eficacia incluyó a 36 621 participantes de 12 años de edad y mayores (18 242 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 18 379 en el grupo del placebo) sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis. Además, 134 participantes tenían entre 16 y 17 años de edad (66 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 68 en el grupo del placebo) y 1 616 participantes tenían 75 años de edad o más (804 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 812 en el grupo del placebo).

En el momento del análisis del criterio principal de valoración de la eficacia, los participantes habían sido objeto de seguimiento en busca de la aparición de COVID-19 sintomática durante un total de 2 214 personas-años para la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y durante un total de 2 222 personas-años en el grupo del placebo.

No se observaron diferencias clínicas significativas en la eficacia global de la vacuna en participantes que presentaban riesgo de COVID-19 grave, incluidos aquellos con 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave (p. ej., asma, índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m^2, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

La información sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 2.

Tabla 2. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 18 198 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)[e]**
Todos los participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
De 16 a 64 años	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 años o más	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
De 65 a 74 años	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 años y mayores	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (–13,1; 100,0)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19. (*Definición de caso: [al menos 1 de] fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la última dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia. El IC no está ajustado en función de la multiplicidad.

La eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 % del 89,6 % al 97,6 %) en los participantes de 16 años de edad y mayores con o sin signos de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis de subgrupos del criterio principal de valoración de la eficacia mostraron estimaciones puntuales de la eficacia similares entre sexos, grupos étnicos y los participantes con enfermedades concomitantes asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Se realizaron análisis actualizados de eficacia con los casos adicionales de COVID-19 confirmados recogidos durante la fase de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento, que

representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población evaluable en cuanto a la eficacia.

La información actualizada sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 3.

Tabla 3. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2* antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) durante el período de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 20 998 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])
Todos los participantes[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años o más	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
De 65 a 74 años	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 años y mayores	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
f. Se incluyen los casos confirmados en participantes de entre 12 y 15 años de edad: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

En el análisis actualizado de la eficacia, la eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 91,1 % (IC del 95 % del 88,8 % al 93,0 %) durante el periodo en el que las variantes de Wuhan/silvestre y alfa eran las cepas circulantes predominantes en los participantes de la población evaluable en cuanto a la eficacia con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis actualizados de la eficacia por subgrupo mostraron estimaciones puntuales similares de la eficacia en los distintos sexos, grupos étnicos, regiones geográficas y participantes con enfermedades concomitantes y obesidad asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Eficacia frente a la COVID-19 grave

Los análisis actualizados de la eficacia de los criterios de valoración secundarios de la eficacia respaldaron el beneficio de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la COVID-19 grave.

A fecha de 13 de marzo de 2021, solo se presenta la eficacia de la vacuna frente a la COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 (tabla 4), ya que el número de casos de COVID-19 en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar en los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 tanto en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 como en el grupo del placebo.

Tabla 4. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 conforme a la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos* después de la primera dosis o a partir de 7 días después de la segunda dosis en el seguimiento controlado con placebo

	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])	**Placebo casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[c])**
Después de la primera dosis[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 días después de la segunda dosis[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* La FDA define COVID-19 grave como COVID-19 confirmada y presencia de al menos uno de los siguientes acontecimientos:

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardiaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno ≤ 93 % en el aire ambiente al nivel del mar, o cociente entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno < 300 mm Hg).
- Insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación con membrana extracorpórea [OMEC]).
- Evidencia de choque cardiocirculatorio (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mm Hg o necesidad de vasopresores).
- Disfunción renal, hepática o neurológica aguda grave.
- Ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- Muerte.

a. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
b. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
c. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
d. Eficacia evaluada en toda la población evaluable en cuanto a la eficacia disponible que recibió la primera dosis (población por intención de tratar modificada) que incluía a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio.
e. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es desde la primera dosis hasta el final del período de vigilancia.
f. Eficacia evaluada en la población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) que incluía a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio conforme a la aleatorización dentro del plazo predefinido y que no presentaban ninguna desviación importante del protocolo conforme al criterio del médico.
g. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

Eficacia e inmunogenicidad en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis inicial del estudio 2 en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (lo que representa una mediana de duración del seguimiento de > 2 meses después de la segunda dosis) sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 005 participantes que recibieron la vacuna y hubo 16 casos en los 978 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 75,3 al 100,0). En participantes con o sin evidencia de infección previa no hubo ningún caso en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 18 casos en los 1 110 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 78,1 al 100,0).

Se realizaron análisis de eficacia actualizados con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia actualizado del estudio 2 en adolescentes de 12 a 15 años de edad sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 057 participantes que recibieron la vacuna y hubo 28 casos en los 1 030 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 86,8 al 100,0) durante el periodo en el que la variante alfa era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 0 casos en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 30 casos en los 1 109 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 87,5 al 100,0).

En el estudio 2, se realizó un análisis de los títulos de neutralización del SARS-CoV-2 un mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis comparando la respuesta en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (n = 190) con la respuesta en participantes de entre 16 y 25 años de edad (n = 170).

La razón de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) de los títulos entre el grupo de entre 12 y 15 años de edad y el grupo de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,76, con un IC del 95 % bilateral de entre 1,47 y 2,10. Por consiguiente, se cumplió el criterio de no inferioridad de 1,5 veces, ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) fue > 0,67.

Eficacia e inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis
El estudio 3 es un estudio de fase 1/2/3 que consta de una parte de búsqueda de dosis de la vacuna sin enmascaramiento (fase 1) y de una parte de eficacia multicéntrica, multinacional, aleatorizada, controlada con un placebo salino y con enmascaramiento para el observador (fase 2/3) en el que se ha incluido a participantes de entre 5 y 11 años de edad. La mayoría (94,4 %) de los receptores de la vacuna aleatorizados recibieron la segunda dosis entre 19 y 23 días después de la primera dosis.

En la tabla 5 se presentan los resultados descriptivos de la eficacia de la vacuna en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2. No se observaron casos de COVID-19 ni en el grupo de la vacuna ni en el grupo del placebo en participantes con evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Tabla 5. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis: sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Fase 2/3 – Población de niños de entre 5 y 11 años de edad evaluable en cuanto a la eficacia

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 10 µg/dosis Nª = 1 305 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	**Placebo Nª = 663 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)**
Niños de entre 5 y 11 años de edad	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7, 98,3)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas incluían: fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del periodo de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

Se realizaron análisis de eficacia basados en hipótesis preespecificadas con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia del estudio 3 en niños de 5 a 11 años de edad sin evidencia de infección previa, hubo 10 casos en los 2 703 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 348 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 88,2 % (intervalo de confianza del 95 % del 76,2 al 94,7) durante el periodo en el que la variante delta era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 12 casos en los 3 018 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 511 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 85,7 % (intervalo de confianza del 95 % del 72,4 al 93,2).

En el estudio 3, un análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes demostró la eficacia mediante inmunogenicidad puente de las respuestas inmunitarias al comparar niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) de la parte de fase 2/3 del estudio 3 con participantes de entre 16 y 25 años de edad de la parte de fase 2/3 del estudio 2 que no tenían evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, ya que se cumplieron los criterios preespecificados de inmunogenicidad puente para la razón de la media geométrica (GMR) y la diferencia de respuesta serológica, definida la respuesta serológica como la consecución de una elevación de al menos 4 veces del NT50 frente al SARS-CoV-2 con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis).

La GMR del NT50 frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) en comparación con el valor en adultos jóvenes de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,04 (IC del 95 % bilateral: 0,93, 1,18). Entre los participantes sin evidencia previa de infección por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, el 99,2 % de los niños de entre 5 y 11 años de edad y el 99,2 % de los participantes de entre 16 y 25 años de edad presentaban una respuesta serológica 1 mes después de la segunda dosis. La diferencia en las proporciones de pacientes que presentaban una respuesta serológica entre los dos grupos de edad (niños y adultos jóvenes) fue del 0,0 % (IC del 95 % bilateral: –2,0 %, 2,2 %). Esta información se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Resumen de la razón de la media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 % y de la diferencia de los porcentajes de participantes con respuesta serológica – Comparación de niños de entre 5 y 11 años de edad (estudio 3) y participantes de entre 16 y 25 años de edad (estudio 2) – Participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la segunda dosis – Subgrupo de inmunogenicidad puente – Fase 2/3 – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

		Vacuna de ARNm frente a COVID-19			
		10 µg/dosis Entre 5 y 11 años Nª = 264	30 µg/dosis Entre 16 y 25 años Nª = 253	Entre 5 y 11 años/ entre 16 y 25 años	
	Punto temporal[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMR[d] (IC del 95 %[d])	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[e] (S/N)
Media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f] (GMT[c])	1 mes después de la segunda dosis	1 197,6 (1 106,1, 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5, 1 257,2)	1,04 (0,93, 1,18)	S
	Punto temporal[b]	**n[g] (%) (IC del 95 %[h])**	**n[g] (%) (IC del 95 %[h])**	**Diferencia (%)[i] (IC del 95 %[j])**	**Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[k] (S/N)**
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f]	1 mes después de la segunda dosis	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (–2,0, 2,2)	S

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos.

Nota: Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (extracción de la muestra de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita de la primera dosis y 1 mes después de la segunda dosis, sin detección del SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal]) en las visitas de la primera y de la segunda dosis y con un resultado negativo mediante TAAN (hisopo

nasal) en cualquier visita no programada con extracción de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.
Nota: La respuesta serológica se define como la consecución de una elevación ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis). Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera una respuesta serológica un resultado del análisis tras la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. N = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis antes de la vacunación y 1 mes después de la segunda dosis. Estos valores también son los denominadores utilizados en los cálculos del porcentaje de las tasas de respuesta serológica.
b. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
e. Se declara inmunogenicidad puente basada en la GMT si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la GMR es superior a 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
f. El NT50 frente al SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.
g. n = número de participantes con respuesta serológica basada en el NT50 1 mes después de la segunda dosis.
h. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
i. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad).
j. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
k. Se declara inmunogenicidad puente basada en la tasa de respuesta serológica si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en la respuesta serológica es superior a –10,0 %.

Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo

Se administró una dosis de refuerzo de Comirnaty a 401 participantes seleccionados aleatoriamente en el estudio 3. La eficacia de una dosis de refuerzo en niños de entre 5 y 11 años de edad se deduce a partir de la inmunogenicidad. La inmunogenicidad en este caso se evaluó mediante el NT50 frente a la cepa de referencia del SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Los análisis del NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con los valores antes de la dosis de refuerzo demostraron un aumento sustancial de las GMT en niños de entre 5 y 11 años de edad que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis y de la dosis de refuerzo. Este análisis se resume en la tabla 7.

Tabla 7. Resumen de la media geométrica de los títulos – NT50 – Participantes sin evidencia de infección – Fase 2/3 – Conjunto de análisis de la inmunogenicidad – Entre 5 y 11 años de edad – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

	Punto temporal de obtención de muestras[a]		
Ensayo	**1 mes después de la dosis de refuerzo (n^b = 67) GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la segunda dosis (n^b = 96) GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la dosis de refuerzo/ 1 mes después de la segunda dosis GMR[d] (IC del 95 %[d])**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.

b. n = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (1 mes después de la dosis de refuerzo menos 1 mes después de la segunda dosis) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).

Eficacia e inmunogenicidad de una pauta primaria de 3 dosis en lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad

El análisis de la eficacia del estudio 3 se realizó en la población combinada de participantes de entre 6 meses y 4 años de edad basado en casos confirmados entre 873 participantes en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 381 participantes en el grupo del placebo (razón de aleatorización de 2:1) que recibieron las 3 dosis de la intervención del estudio durante el periodo de seguimiento con enmascaramiento cuando la variante ómicron del SARS-CoV-2 (BA.2) era la variante predominante en circulación (fecha de corte de los datos de 17 de junio de 2022).

Los resultados de eficacia de la vacuna después de la tercera dosis en participantes de entre 6 meses y 4 años de edad se presentan en la tabla 8.

Tabla 8. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la tercera dosis –Periodo de seguimiento con enmascaramiento – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la tercera dosis – Fase 2/3 – Entre 6 meses y 4 años de edad – Población evaluable en cuanto a la eficacia (tercera dosis)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la tercera dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 3 µg/dosis Nª = 873 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo Nª = 381 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])**
De 6 meses a 4 años[e]	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8, 87,6)
De 2 a 4 años	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6, 89,4)
De 6 a 23 meses	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7, 94,7)

Abreviaturas: SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

* Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la tercera dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en las visitas de la primera dosis, 1 mes después de la segunda dosis [si está disponible] y la tercera dosis [si está disponible] y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas del estudio de la primera, la segunda y la tercera dosis y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN [hisopo nasal] en cualquier visita no programada antes de 7 días después de recibir la tercera dosis) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la tercera dosis hasta el final del periodo de vigilancia.

d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral del 95 % de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.

La eficacia de la vacuna en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar a la observada en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2.

Se cumplieron los criterios de COVID-19 grave (descritos en el protocolo, basados en la definición de la FDA y modificados para niños) en 12 casos (8 con la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 4 con el placebo) entre los participantes de entre 6 meses y 4 años de edad. Entre los participantes de entre 6 y 23 meses de edad, se cumplieron los criterios de COVID-19 grave en 3 casos (2 con la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 1 con el placebo).

Se han realizado análisis de inmunogenicidad en el subgrupo de inmunogenicidad puente de 82 participantes del estudio 3 de entre 6 y 23 meses de edad y 143 participantes del estudio 3 de entre 2 y 4 años de edad sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la tercera dosis basados en una fecha de corte de los datos de 29 de abril de 2022.

Se compararon los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 entre un subgrupo de inmunogenicidad de participantes de fase 2/3 de entre 6 y 23 meses de edad y de entre 2 y 4 años de edad del estudio 3 1 mes después de la pauta primaria de tres dosis y un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes de fase 2/3 del estudio 2 de entre 16 y 25 años de edad 1 mes después de la pauta primaria de dos dosis, utilizando un ensayo de microneutralización frente a la cepa de referencia (USA_WA1/2020).

Los análisis principales de inmunogenicidad puente compararon la media geométrica de los títulos (utilizando una razón de la media geométrica [GMR]) y las tasas de respuesta serológica (definida como la consecución de al menos un aumento por un factor de cuatro en el NT50 frente al SARS-CoV-2 con respecto a antes de la primera dosis) en la población evaluable en cuanto a inmunogenicidad de participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la tercera dosis en participantes de entre 6 y 23 meses de edad y de entre 2 y 4 años de edad y hasta 1 mes después de la segunda dosis en participantes de entre 16 y 25 años de edad. Se cumplieron los criterios preespecificados de inmunogenicidad puente para la GMR y para la diferencia en la respuesta serológica en ambos grupos de edad (tabla 9).

Tabla 9. GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 y diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación – Subgrupo de inmunogenicidad puente – Participantes de entre 6 meses y 4 años de edad (estudio 3) 1 mes después de la tercera dosis y participantes de entre 16 y 25 años de edad (estudio 2) 1 mes después de la segunda dosis – Sin evidencia de infección por el SARS-CoV-2 – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad puente

GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación							
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)[e]							
Edad	**N[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b]) (1 mes después de la tercera dosis)**	**Edad**	**N[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b]) (1 mes después de la segunda dosis)**	**Edad**	**GMR[c,d] (IC del 95 %)**
De 2 a 4 años	143	1 535,2 (1 388,2, 1 697,8)	De 16 a 25 años	170	1 180,0 (1 066,6, 1 305,4)	De 2 a 4 años/De 16 a 25 años	1,30 (1,13, 1,50)
De 6 a 23 meses	82	1 406,5 (1 211,3, 1 633,1)	De 16 a 25 años	170	1 180,0 (1 066,6, 1 305,4)	De 6 a 23 meses/De 16 a 25 años	1,19 (1,00, 1,42)
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación							
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)[e]							
Edad	**N[a]**	**n[f] (%) (IC del 95 %[g]) (1 mes después de la tercera dosis)**	**Edad**	**N[a]**	**n[f] (%) (IC del 95 %[g]) (1 mes después de la segunda dosis)**	**Edad**	**Porcentaje de diferencia en las tasas de respuesta serológica[h] (IC del 95 %[i])[j]**
De 2 a 4 años	141	141(100,0) (97,4, 100,0)	De 16 a 25 años	170	168 (98,8) (95,8, 99,9)	De 2 a 4 años/De 16 a 25 años	1,2 (1,5, 4,2)
De 6 a 23 meses	80	80 (100,0) (95,5, 100,0)	De 16 a 25 años	170	168 (98,8) (95,8, 99,9)	De 6 a 23 meses/De 16 a 25 años	1,2 (3,4, 4,2)

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

Nota: Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (extracción de la muestra de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis [estudio 2] o 1 mes después de la tercera dosis [estudio 3]) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en las visitas de la primera dosis, de la tercera dosis [estudio 3] y 1 mes después de la segunda dosis [estudio 2] o 1 mes después de la tercera dosis [estudio 3], sin detección del SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas del estudio de la primera, de la segunda y de la tercera dosis [estudio 3] y con un resultado negativo mediante TAAN [hisopo nasal] en cualquier visita no programada con extracción de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis [estudio 2] o 1 mes después de la tercera dosis [estudio 3]) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

Nota: La respuesta serológica se define como la consecución de una elevación ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis). Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera una respuesta serológica un resultado del análisis tras la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. N = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados para las GMT y número de participantes

con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado en el momento inicial y a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados para las tasas de respuesta serológica.

b. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
c. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (grupo de menor edad menos grupo de entre 16 y 25 años de edad) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
d. Para cada grupo de menor edad (de 2 a 4 años, de 6 a 23 meses), se declara inmunogenicidad puente basada en la GMR si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la razón GMR es superior a 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
e. El NT50 frente al SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.
f. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados.
g. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
h. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (grupo de menor edad menos grupo de entre 16 y 25 años de edad).
i. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
j. Para cada grupo de menor edad (de 2 a 4 años, de 6 a 23 meses), se declara inmunogenicidad puente basada en la tasa de respuesta serológica si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la diferencia de las proporciones es superior a –10,0 % siempre que se cumplan los criterios de inmunogenicidad puente basados en la GMR.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Comirnaty en la población pediátrica en la prevención de COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Toxicidad general

Las ratas que recibieron Comirnaty por vía intramuscular (recibieron 3 dosis humanas completas una vez por semana, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal) mostraron cierto grado de edema y eritema en el lugar de inyección y un aumento del número de leucocitos (incluidos basófilos y eosinófilos) compatibles con una respuesta inflamatoria, así como vacuolización de los hepatocitos portales sin signos de lesión hepática. Todos los efectos fueron reversibles.

Genotoxicidad/carcinogenicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad. No se prevé que los componentes de la vacuna (lípidos y ARNm) tengan potencial genotóxico.

Toxicidad para la reproducción

Se investigó la toxicidad para la reproducción y el desarrollo en ratas en un estudio combinado de toxicidad para el desarrollo y fertilidad en el que se administró Comirnaty por vía intramuscular a ratas hembra antes del apareamiento y durante la gestación (recibieron 4 dosis humanas completas, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal, entre el día 21 antes del apareamiento y el día 20 de gestación). Se produjeron respuestas de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en las madres desde antes del apareamiento hasta el final del estudio el día 21 después del parto, así como en los fetos y las crías. No se observaron efectos relacionados con la vacuna en la fertilidad femenina, la gestación ni el desarrollo embriofetal o de las crías. No se dispone de datos de Comirnaty en relación con la transferencia placentaria de la vacuna o la excreción de la vacuna en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterol
Trometamol
Hidrocloruro de trometamol
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C.
La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

2 años si se conserva a entre -90 °C y -60 °C.
Dentro del periodo de validez de 2 años, los viales descongelados (previamente congelados) se pueden conservar a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas.

Procedimiento de descongelación
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados)
10 semanas de conservación y transporte a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 2 años.

- Al pasar la vacuna a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, se debe anotar la fecha de caducidad actualizada en el embalaje exterior y la vacuna se debe usar o desechar antes de la fecha de caducidad actualizada. Se debe tachar la fecha de caducidad original.
- Si la vacuna se recibe a entre 2 °C y 8 °C, se debe conservar a entre 2 °C y 8 °C. Se debe haber actualizado la fecha de caducidad indicada en el embalaje exterior para reflejar la fecha de caducidad en condiciones de refrigeración y se debe haber tachado la fecha de caducidad original.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.
Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar.

Manejo de las desviaciones de la temperatura durante la conservación en condiciones de refrigeración

- Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre –2 °C y 2 °C, y dentro del periodo de validez de 10 semanas entre 2 °C y 8 °C.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C, incluidas hasta 12 horas después de la primera punción.

Esta información tiene por finalidad guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

Medicamento diluido

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 12 horas a entre 2 °C y 30 °C tras la dilución con una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %), que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Durante la conservación, reduzca al mínimo la exposición a la luz ambiente y evite la exposición directa a la luz del sol y a la luz ultravioleta.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,4 ml de concentrado para dispersión en un vial multidosis transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color granate con un precinto de aluminio. Cada vial contiene 10 dosis, ver sección 6.6.

Tamaño del envase: 10 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color granate** y que el **nombre del producto es Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable** (lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.

- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 2 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Dilución

- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.
- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con **2,2 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)**, utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.
- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 2,2 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Los viales diluidos se deben marcar con la **fecha y hora de eliminación** apropiadas.
- **Tras la dilución**, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de **12 horas**.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

Preparación de dosis de 0,2 ml

- Tras la dilución, el vial contiene 2,6 ml a partir de los cuales se pueden extraer 10 dosis de 0,2 ml.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga 0,2 ml de Comirnaty para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Para extraer 10 dosis de un mismo vial se deben utilizar **jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,2 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,2 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/010

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/diciembre/2020
Fecha de la última renovación: 10/octubre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Este medicamento es un vial monodosis o multidosis con una cápsula de cierre de color gris. No se debe diluir antes de su uso.

Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Un vial multidosis (2,25 ml) contiene 6 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Una dosis (0,3 ml) contiene 15 microgramos de tozinamerán y 15 microgramos de famtozinamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados, encapsulado en nanopartículas lipídicas).

El tozinamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (original). El famtozinamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (ómicron BA.4-5).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión inyectable.
La vacuna es una dispersión de color entre blanco y blanquecino (pH: 6,9-7,9).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en personas de 12 años de edad y mayores.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Personas de 12 años de edad y mayores
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se administra por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml para las personas de 12 años de edad y mayores independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19 (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Personas gravemente inmunocomprometidas de 12 años de edad y mayores
Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas conforme a las recomendaciones nacionales (ver sección 4.4).

Población pediátrica
Se dispone de formulaciones pediátricas para los lactantes de 6 meses de edad y mayores y los niños menores de 12 años de edad. Para ver información detallada, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la vacuna en lactantes menores de 6 meses.

Población de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada ≥ 65 años de edad.

Forma de administración

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular (ver sección 6.6). No se debe diluir antes de su uso.

El lugar preferido es el músculo deltoides del brazo.

No inyecte la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o medicamento.

Para las precauciones que se deben tomar antes de administrar la vacuna, ver sección 4.4.

Para instrucciones sobre la descongelación, la manipulación y la eliminación de la vacuna, ver sección 6.6.

Viales monodosis
Los viales monodosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 contienen 1 dosis de 0,3 ml de vacuna.
- Extraiga una dosis única de 0,3 ml de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- Deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

Viales multidosis
Los viales multidosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 contienen 6 dosis de 0,3 ml de vacuna. Para extraer 6 dosis de un mismo vial, se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:

- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

Hipersensibilidad y anafilaxia
Se han notificado eventos de anafilaxia. El tratamiento y la supervisión médica apropiados deben estar siempre fácilmente disponibles en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se debe administrar ninguna otra dosis de la vacuna a las personas que hayan experimentado anafilaxia después de una dosis previa de Comirnaty.

Miocarditis y pericarditis
Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty. Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes (ver sección 4.8). Los datos disponibles indican que la mayoría de los casos se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados (incluidos los padres o cuidadores) que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar directrices o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Reacciones relacionadas con ansiedad
Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés (por ejemplo, mareo, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardiaca, alteración de la presión arterial, parestesia, hipoestesia y sudoración), asociadas al propio proceso de vacunación. Las reacciones relacionadas con estrés son temporales y se resuelven de forma espontánea. Se debe indicar a las personas que notifiquen los síntomas al responsable de la vacunación para su evaluación. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Enfermedad concomitante
La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación
Como con otras inyecciones intramusculares, la vacuna se debe administrar con precaución en personas que estén recibiendo tratamiento anticoagulante o en aquellas que presenten trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Personas inmunocomprometidas
No se ha evaluado la eficacia ni la seguridad de la vacuna en personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

Duración de la protección
Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna
Como con cualquier vacuna, la vacunación con Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 7 días después de la vacunación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se puede administrar de forma concomitante con la vacuna antigripal estacional.

Las diferentes vacunas inyectables se deben administrar en lugares de inyección diferentes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante el embarazo.

Sin embargo, una amplia cantidad de datos observacionales sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado un riesgo aumentado para desenlaces adversos de los embarazos. Aun cuando actualmente los datos sobre los desenlaces del embarazo después de la vacunación durante el primer trimestre son limitados, no se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). De acuerdo con los datos disponibles sobre otras variantes de la vacuna, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante la lactancia.

Sin embargo, no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a la vacuna en madres en período de lactancia es insignificante. Los datos observacionales de mujeres en período de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han mostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se infiere a partir de los datos de seguridad de Comirnaty y de vacunas adaptadas a la variante ómicron.

Comirnaty 30 µg
Participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis
En el estudio 2, un total de 22 026 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty y un total de 22 021 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron un placebo (incluidos 138 y 145 adolescentes de 16 y 17 años de edad en los grupos de la vacuna y del placebo, respectivamente). Un total de 20 519 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron 2 dosis de Comirnaty.

En el momento del análisis del estudio 2 con fecha de corte de los datos de 13 de marzo de 2021 para el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de apertura del ciego del tratamiento de los participantes, un total de 25 651 (58,2 %) participantes (13 031 que recibieron Comirnaty y 12 620 que recibieron el placebo) de 16 años de edad y mayores habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis. Esto incluía un total de 15 111 participantes (7 704 que recibieron Comirnaty y 7 407 que recibieron el placebo) de entre 16 y 55 años de edad y un total de 10 540 participantes (5 327 que recibieron Comirnaty y 5 213 que recibieron el placebo) de 56 años de edad y mayores.

Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 50 %), mialgia (> 40 %), escalofríos (> 30 %), artralgia (> 20 %) y fiebre e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %), y generalmente fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en un plazo de pocos días después de la vacunación. Una edad mayor se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactogenicidad.

El perfil de seguridad en 545 participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron Comirnaty, que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, fue similar al observado en la población general.

Adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis de seguimiento de seguridad a largo plazo en el estudio 2, 2 260 adolescentes (1 131 que recibieron Comirnaty y 1 129 que recibieron el placebo) tenían entre 12 y 15 años de edad. De ellos, 1 559 adolescentes (786 que recibieron Comirnaty y 773 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis de Comirnaty.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 90 %), fatiga y cefalea (> 70 %), mialgia y escalofríos (> 40 %), artralgia y fiebre (> 20 %).

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
Un subgrupo de los participantes de 306 adultos de entre 18 y 55 años de edad en la fase 2/3 del estudio 2 que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 6 meses (intervalo de entre 4,8 y 8,0 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 8,3 meses (intervalo de entre 1,1 y 8,5 meses) y 301 participantes habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 6 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (22 de noviembre de 2021).

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo fue similar al observado después de 2 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de entre 18 y 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 30 %), escalofríos y artralgia (> 20 %).

En el estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo, los participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (5 081 participantes) o placebo (5 044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de Comirnaty. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 2,8 meses (intervalo de entre 0,3 y 7,5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos (8 de febrero de 2022). De ellos, 1.281 participantes (895 que recibieron Comirnaty y 386 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo de Comirnaty. No se identificaron nuevas reacciones adversas a Comirnaty.

Un subgrupo de los participantes en la fase 2/3 del estudio 2 de 825 adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 11,2 meses (intervalo de entre 6,3 y 20,1 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 9,5 meses (intervalo de entre 1,5 y 10,7 meses) conforme a los datos obtenidos hasta la fecha de corte de los datos (3 de noviembre de 2022). No se identificó ninguna reacción adversa nueva de Comirnaty.

Dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19
En 5 estudios independientes sobre el uso de una dosis de refuerzo de Comirnaty en personas que habían completado la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) no se identificaron nuevos problemas de seguridad (ver sección 5.1).

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Participantes de 12 años de edad y mayores: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 5 (fase 2/3), 107 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 313 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 306 participantes de 56 años de edad y mayores que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos) entre 5,4 y 16,9 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,5 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 12 años de edad y mayores fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 20 %), escalofríos (> 10 %) y artralgia (> 10 %).

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 12 años de edad y mayores

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos se presentan a continuación conforme a las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 12 años de edad y mayores

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfadenopatía[a]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria[b], angioedema[b])
	No conocida	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo[d]; letargia
	Raros	Parálisis facial periférica aguda[c]
	No conocida	Parestesia[d]; hipoestesia[d]
Trastornos cardiacos	Muy raros	Miocarditis[d]; pericarditis[d]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea[d]
	Frecuentes	Náuseas; vómitos[d]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hiperhidrosis; sudoración nocturna
	No conocida	Eritema multiforme[d]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia; mialgia
	Poco frecuentes	Dolor en la extremidad[e]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Hemorragia menstrual abundante[h]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos; fiebre[f]; hinchazón en el lugar de inyección
	Frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de inyección
	Poco frecuentes	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección
	No conocida	Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna[d]; hinchazón facial[g]

a. En participantes de 5 años de edad y mayores, se notificó una frecuencia más alta de linfadenopatía después de una dosis de refuerzo (≤ 2,8 %) que después de dosis primarias (≤ 0,9 %) de la vacuna.
b. La categoría de frecuencia para la urticaria y el angioedema fue raras.
c. Durante el periodo de seguimiento de la seguridad del ensayo clínico hasta el 14 de noviembre de 2020, cuatro participantes del grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 notificaron parálisis facial periférica aguda. La aparición de parálisis facial tuvo lugar el día 37 después de la primera dosis (el participante no recibió la segunda dosis) y los días 3, 9 y 48 después de la segunda dosis. No se notificaron casos de parálisis facial periférica aguda en el grupo del placebo.
d. Reacción adversa determinada después de la autorización.
e. Hace referencia al brazo vacunado.
f. Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.

g. Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
h. La mayoría de los casos no parecían ser graves y eran de carácter temporal.

Seguridad con la administración concomitante de vacunas

En el estudio 8, un estudio de fase 3, se comparó a participantes de entre 18 y 64 años de edad que recibieron Comirnaty administrada de forma concomitante con la vacuna antigripal inactivada estacional (VAIE) tetravalente seguida de un placebo 1 mes después con participantes que recibieron una vacuna antigripal inactivada con un placebo seguida de Comirnaty sola 1 mes después (n = 553-564 participantes en cada grupo). Notificaron acontecimientos de reactogenicidad con mayor frecuencia los participantes que recibieron Comirnaty administrada con la VAIE tetravalente que los participantes que recibieron Comirnaty sola, pero en general los eventos de reactogenicidad fueron principalmente de intensidad entre leve y moderada. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el grupo de administración concomitante y después de Comirnaty sola fueron dolor en el lugar de inyección (86,2 % y 84,4 %, respectivamente), cansancio (64,0 % y 50,8 %, respectivamente) y cefalea (47,2 % y 37,8 %, respectivamente).

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis y pericarditis
El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Comirnaty es más alto en los varones jóvenes (ver sección 4.4).

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Comirnaty. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 0,265 (IC del 95 % de 0,255 a 0,275) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días tras la segunda dosis, hubo 0,56 (IC del 95 % de 0,37 a 0,74) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas.

Datos limitados indican que el riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty en niños de entre 5 y 11 años de edad parece ser menor que entre los 12 y los 17 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se dispone de datos de sobredosis de 52 participantes en estudio incluidos en el ensayo clínico que, debido a un error en la dilución, recibieron 58 microgramos de Comirnaty. Los receptores de la vacuna no comunicaron un aumento de la reactogenicidad ni de las reacciones adversas.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar las funciones vitales y un posible tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas virales, código ATC: J07BN01

Mecanismo de acción

El ARN mensajero con nucleósidos modificados presente en Comirnaty está formulado en nanopartículas lipídicas, que posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped para dirigir la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2. El ARNm codifica una proteína S anclada a la membrana y de longitud completa con dos mutaciones puntuales en la hélice central. La mutación de estos dos aminoácidos a prolina bloquea la proteína S en una conformación prefusión preferida desde el punto de vista antigénico. La vacuna genera respuestas tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular contra el antígeno de la espícula (S), que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19.

Eficacia

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Inmunogenicidad en participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un análisis de un subgrupo del estudio 5, 105 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 297 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 286 participantes de 56 años de edad y mayores que habían recibido previamente una pauta primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. En participantes de entre 12 y 17 años de edad, de entre 18 y 55 años de edad y de 56 años de edad y mayores, el 75,2 %, el 71,7 % y el 61,5 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

Los análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente a la variante ómicron BA.4-5 y frente a la cepa de referencia en participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 en comparación con un subgrupo de participantes del estudio 4 que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty mostraron superioridad de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre Comirnaty basada en la razón de la media geométrica (GMR), no inferioridad basada en la diferencia en las tasas de respuesta serológica con respecto a la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 y no inferioridad de la respuesta inmunitaria frente a la cepa de referencia basada en la GMR (tabla 2).

Los análisis de NT50 frente a la variante ómicron BA.4/BA.5 en participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 mostraron no inferioridad de la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 en los participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con los participantes de 56 años de edad y mayores basada tanto en la GMR como en la diferencia en las tasas de respuesta serológica (tabla 2).

En el estudio también se evaluó el nivel de NT50 frente a la variante ómicron BA.4-5 del SARS-CoV-2 y frente a la cepa de referencia antes de la vacunación y 1 mes después de la vacunación en participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) (tabla 3).

Tabla 2. GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 y diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 y Comirnaty en un subgrupo del estudio 4 – participantes con o sin evidencia de infección por el SARS-CoV-2 – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Estudio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad /≥ 56 años de edad**	**≥ 56 años de edad Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16)[e]	2,91 (2,45, 3,44)[f]
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56)[g]
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna ≥ 56 años de edad**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad/≥ 56 años de edad**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[j])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	–3,03 (–9,68, 3,63)[m]	26,77 (19,59, 33,95)[n]

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Nota: Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al momento inicial. Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera respuesta serológica un resultado del ensayo posterior a la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.

b. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.

c. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados y los IC correspondientes basados en el análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los términos del título inicial de anticuerpos neutralizantes (escala logarítmica) y del grupo de vacuna o del grupo de edad.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).
e. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67.
f. Se declara superioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 1.
g. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
h. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal previo a la vacunación y en el punto temporal para la recogida de muestras dado. Este valor es el denominador para el cálculo del porcentaje.
i. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
j. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
k. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
l. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por la categoría del título inicial de anticuerpos neutralizantes (< mediana, ≥ mediana) para la diferencia en las proporciones. La mediana de los títulos iniciales de anticuerpos neutralizantes se calculó en función de los datos agrupados de dos grupos de comparación.
m. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –10 %.
n. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –5 %.

Tabla 3. Media geométrica de los títulos – subgrupos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 del estudio 5 – antes y 1 mes después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) – participantes de 12 años de edad y mayores – con o sin evidencia de infección – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**Punto temporal de obtención de muestras[a]**	**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**					
		Entre 12 y 17 años de edad		**Entre 18 y 55 años de edad**		**56 años de edad y mayores**	
		n[b]	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	Prevacunación	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 mes	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	Prevacunación	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 mes	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
b n = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.

d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4-5).

Comirnaty 30 µg

El estudio 2 es un estudio de fase 1/2/3, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento para el observador, de selección de vacuna candidata, de búsqueda de dosis y de eficacia en participantes de 12 años de edad y mayores. La aleatorización se estratificó en función de la edad: de 12 a 15 años de edad, de 16 a 55 años de edad o de 56 años de edad y mayores, con un mínimo del 40 % de participantes en el grupo ≥ 56 años. En el estudio se excluyó a los participantes inmunocomprometidos y a aquellos que tenían un diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19. Se incluyó a participantes con enfermedad estable preexistente, definida como enfermedad que no requirió un cambio importante del tratamiento ni hospitalización por agravamiento de la enfermedad en las 6 semanas previas a la inclusión, así como a participantes con infección estable conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB).

Eficacia en participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis

En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 44 000 participantes para recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 aprobada inicialmente o del placebo. Los análisis de la eficacia incluyeron a participantes que recibieron su segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera dosis. La mayoría (93,1 %) de los receptores de la vacuna recibió la segunda dosis entre 19 días y 23 días después de la primera dosis. Está previsto realizar un seguimiento de los participantes durante un máximo de 24 meses después de la segunda dosis, para efectuar evaluaciones de la seguridad y eficacia frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 14 días antes y después de la administración de una vacuna antigripal para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 60 días antes o después de recibir hemoderivados/productos plasmáticos o inmunoglobulinas hasta la conclusión del estudio para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19.

La población para el análisis del criterio principal de valoración de la eficacia incluyó a 36 621 participantes de 12 años de edad y mayores (18 242 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 18 379 en el grupo del placebo) sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis. Además, 134 participantes tenían entre 16 y 17 años de edad (66 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 68 en el grupo del placebo) y 1 616 participantes tenían 75 años de edad o más (804 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 812 en el grupo del placebo).

En el momento del análisis del criterio principal de valoración de la eficacia, los participantes habían sido objeto de seguimiento en busca de la aparición de COVID-19 sintomática durante un total de 2 214 personas-años para la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y durante un total de 2 222 personas-años en el grupo del placebo.

No se observaron diferencias clínicas significativas en la eficacia global de la vacuna en participantes que presentaban riesgo de COVID-19 grave, incluidos aquellos con 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave (p. ej., asma, índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m^2, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

La información sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 4.

Tabla 4. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 18 198 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)[e]**
Todos los participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
De 16 a 64 años	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 años o más	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
De 65 a 74 años	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 años y mayores	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (–13,1; 100,0)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19. (*Definición de caso: [al menos 1 de] fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la última dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia. El IC no está ajustado en función de la multiplicidad.

La eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 % del 89,6 % al 97,6 %) en los participantes de 16 años de edad y mayores con o sin signos de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis de subgrupos del criterio principal de valoración de la eficacia mostraron estimaciones puntuales de la eficacia similares entre sexos, grupos étnicos y los participantes con enfermedades concomitantes asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Se realizaron análisis actualizados de eficacia con los casos adicionales de COVID-19 confirmados recogidos durante la fase de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento, que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población evaluable en cuanto a la eficacia.

La información actualizada sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 5.

Tabla 5. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2* antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) durante el período de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 20 998 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])
Todos los participantes[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años o más	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
De 65 a 74 años	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 años y mayores	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
f. Se incluyen los casos confirmados en participantes de entre 12 y 15 años de edad: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

En el análisis actualizado de la eficacia, la eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 91,1 % (IC del 95 % del 88,8 % al 93,0 %) durante el periodo en el que las variantes de Wuhan/silvestre y alfa eran las cepas circulantes predominantes en los participantes de la población evaluable en cuanto a la eficacia con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis actualizados de la eficacia por subgrupo mostraron estimaciones puntuales similares de la eficacia en los distintos sexos, grupos étnicos, regiones geográficas y participantes con enfermedades concomitantes y obesidad asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Eficacia frente a la COVID-19 grave
Los análisis actualizados de la eficacia de los criterios de valoración secundarios de la eficacia respaldaron el beneficio de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la COVID-19 grave.

A fecha de 13 de marzo de 2021, solo se presenta la eficacia de la vacuna frente a la COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 (tabla 6), ya que el número de casos de COVID-19 en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar en los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 tanto en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 como en el grupo del placebo.

Tabla 6. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 conforme a la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos* después de la primera dosis o a partir de 7 días después de la segunda dosis en el seguimiento controlado con placebo

	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])	**Placebo casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[c])**
Después de la primera dosis[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 días después de la segunda dosis[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).
* La FDA define COVID-19 grave como COVID-19 confirmada y presencia de al menos uno de los siguientes acontecimientos:

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardiaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno ≤ 93 % en el aire ambiente al nivel del mar, o cociente entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno < 300 mm Hg).
- Insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación con membrana extracorpórea [OMEC]).
- Evidencia de choque cardiocirculatorio (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mm Hg o necesidad de vasopresores).
- Disfunción renal, hepática o neurológica aguda grave.
- Ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- Muerte.

a. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
b. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
c. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
d. Eficacia evaluada en toda la población evaluable en cuanto a la eficacia disponible que recibió la primera dosis (población por intención de tratar modificada) que incluía a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio.
e. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es desde la primera dosis hasta el final del período de vigilancia.
f. Eficacia evaluada en la población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) que incluía a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio conforme a la aleatorización dentro del plazo predefinido y que no presentaban ninguna desviación importante del protocolo conforme al criterio del médico.
g. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

Eficacia e inmunogenicidad en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis inicial del estudio 2 en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (lo que representa una mediana de duración del seguimiento de > 2 meses después de la segunda dosis) sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 005 participantes que recibieron la vacuna y hubo 16 casos en los 978 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 75,3 al 100,0). En participantes con o sin evidencia de infección previa no hubo ningún caso en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 18 casos en los 1 110 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 78,1 al 100,0).

Se realizaron análisis de eficacia actualizados con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia actualizado del estudio 2 en adolescentes de 12 a 15 años de edad sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 057 participantes que recibieron la vacuna y hubo 28 casos en los 1 030 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 86,8 al 100,0) durante el periodo en el que la variante alfa era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 0 casos en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 30 casos en los 1 109 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 87,5 al 100,0).

En el estudio 2, se realizó un análisis de los títulos de neutralización del SARS-CoV-2 un mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis comparando la respuesta en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (n = 190) con la respuesta en participantes de entre 16 y 25 años de edad (n = 170).

La razón de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) de los títulos entre el grupo de entre 12 y 15 años de edad y el grupo de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,76, con un IC del 95 % bilateral de entre 1,47 y 2,10. Por consiguiente, se cumplió el criterio de no inferioridad de 1,5 veces, ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) fue > 0,67.

Inmunogenicidad en participantes de 18 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
La efectividad de una dosis de refuerzo de Comirnaty se basó en una evaluación de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) en el estudio 2. En este estudio, la dosis de refuerzo se administró entre 5 y 8 meses (mediana de 7 meses) después de la segunda dosis. En el estudio 2, los análisis del NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con 1 mes después de la pauta primaria en personas de entre 18 y 55 años de edad que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo, demostraron la no inferioridad en cuanto a la razón de la media geométrica (GMR) y a la diferencia en las tasas de respuesta serológica. La respuesta serológica para un participante se definió como la consecución de un aumento ≥ 4 veces en el NT50 con respecto al valor inicial (antes de la pauta primaria). Estos análisis se resumen en la tabla 7.

Tabla 7. Análisis de neutralización del SARS-CoV-2: NT50 (título)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) –Comparación de la GMT y de la tasa de respuesta serológica de 1 mes después de la dosis de refuerzo con 1 mes después de la pauta primaria en participantes de entre 18 y 55 años de edad sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo* en la población de inmunogenicidad evaluable en cuanto a la dosis de refuerzo[±]

	n	1 mes después de la dosis de refuerzo (IC del 95 %)	1 mes después de la pauta primaria (IC del 95 %)	1 mes después de la dosis de refuerzo – 1 mes después de la pauta primaria (IC del 97,5 %)	Objetivo de no inferioridad cumplido (S/N)
Media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 % (GMT[b])	212[a]	2 466,0[b] (2 202,6; 2 760,8)	755,7[b] (663,1, 861,2)	3,26[c] (2,76, 3,86)	S[d]
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[†]	200[e]	199[f] 99,5 % (97,2 %, 100,0 %)	190[f] 95,0 % (91,0 %, 97,6 %)	4,5 %[g] (1,0 %, 7,9 %[h])	S[i]

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; S/N = sí/no; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

† El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.

* Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (hasta 1 mes después de recibir una dosis de refuerzo de Comirnaty) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal]) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo.

± Todos los participantes elegibles que habían recibido 2 dosis de Comirnaty conforme a la aleatorización inicial, que habían recibido la segunda dosis en el plazo predefinido (entre 19 y 42 días después de la primera dosis), que habían recibido una dosis de refuerzo de Comirnaty, que tenían al menos 1 resultado válido y determinado de inmunogenicidad después de la dosis de refuerzo obtenido a partir de una extracción de sangre realizada en el plazo apropiado (entre 28 y 42 días después de la dosis de refuerzo) y que no presentaban ninguna otra desviación importante del protocolo conforme a la valoración del médico.

a. n = Número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis en ambos puntos temporales de obtención de muestras en el plazo especificado.

b. La GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferior al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.

c. Las GMR y los IC del 97,5 % bilaterales se calcularon potenciando las diferencias de la media en los logaritmos del análisis y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).

d. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 97,5 % bilateral para la GMR es > 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,80.

e. n = Número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el análisis especificado en el momento inicial, 1 mes después de la segunda dosis y 1 mes después de la dosis de refuerzo en el plazo especificado. Estos valores son los denominadores para los cálculos del porcentaje.

f. Número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado a la dosis dada/en el punto temporal de obtención de muestras dado.

g. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (1 mes después de la dosis de refuerzo – 1 mes después de la segunda dosis).
h. IC bilateral de Wald ajustado para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
i. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 97,5 % bilateral para la diferencia en porcentaje es > –10 %.

Eficacia relativa de la vacuna en participantes de 16 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo

En un análisis intermedio de la eficacia del estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo realizado en aproximadamente 10 000 participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2, se evaluaron los casos confirmados de COVID-19 acumulados entre al menos 7 días después de la dosis de refuerzo y la fecha de corte de los datos de 5 de octubre de 2021, que representa una mediana de 2,5 meses de seguimiento tras la dosis de refuerzo. La dosis de refuerzo se administró entre 5 y 13 meses (mediana de 11 meses) después de la segunda dosis. Se evaluó la eficacia vacunal de la dosis de refuerzo de Comirnaty después de la pauta primaria en comparación con el grupo de dosis de refuerzo de placebo, que solo recibió la dosis de la pauta primaria.

En la tabla 8 se presenta la información sobre la eficacia relativa de la vacuna en participantes de 16 años de edad y mayores sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2. La eficacia relativa de la vacuna en participantes con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 %: del 88,5 % al 97,9 %), similar a la observada en los participantes sin evidencia de infección previa. Los casos primarios de COVID-19 observados a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo fueron 7 casos primarios en el grupo de Comirnaty y 124 casos primarios en el grupo del placebo.

Tabla 8. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo – Participantes de 16 años de edad y mayores sin evidencia de infección – Población evaluable en cuanto a la eficacia

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	Comirnaty **N[a] = 4 695** **casos** **n1[b]** **Tiempo de vigilancia[c]** **(n2[d])**	**Placebo** **N[a] = 4 671** **casos** **n1[b]** **Tiempo de vigilancia[c]** **(n2[d])**	**Porcentaje de eficacia relativa de la vacuna[e]** **(IC del 95 %[f])**
Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5, 98,3)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la dosis de refuerzo) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en la visita 1 y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN [hisopo nasal] en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis de refuerzo).
a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. Eficacia relativa de la vacuna en el grupo de la dosis de refuerzo de Comirnaty en comparación con el grupo del placebo (sin dosis de refuerzo).

f. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia relativa de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.

Inmunogenicidad de una dosis de refuerzo después de una vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19
La eficacia de una dosis de refuerzo de Comirnaty (30 µg) en personas que han completado una vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) se infiere a partir de los datos de inmunogenicidad de un ensayo clínico de fase 1/2 abierto independiente (NCT04889209) de los National Institutes of Health (NIH) realizado en Estados Unidos. En este estudio, adultos (intervalo de entre 19 y 80 años de edad) que habían completado la vacunación primaria con una pauta de dos dosis de 100 µg de la vacuna de Moderna (N = 51, edad media 54 ± 17), una dosis única de la vacuna de Janssen (N = 53, edad media 48 ± 14) o una pauta de dos dosis de 30 µg de Comirnaty (N = 50, edad media 50 ± 18) al menos 12 semanas antes de la inclusión en el estudio y que no notificaron antecedentes de infección por el SARS-CoV-2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (30 µg). El refuerzo con Comirnaty indujo un aumento por un factor de 36, 12 y 20 de la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) de los títulos de anticuerpos neutralizantes después de las dosis primarias de las vacunas de Janssen y Moderna y de Comirnaty, respectivamente.

El refuerzo heterólogo con Comirnaty también se evaluó en el estudio CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), un ensayo de fase 2 multicéntrico, aleatorizado y controlado de la vacunación con una tercera dosis de refuerzo frente a COVID-19, en el que se asignó aleatoriamente a 107 participantes adultos (mediana de edad de 71 años, intervalo intercuartílico de entre 54 y 77 años) al menos 70 días después de dos dosis de la vacuna frente a COVID-19 de AstraZeneca. Tras la pauta primaria de la vacuna frente a COVID-19 de AstraZeneca, la variación de la GMR de anticuerpos neutralizantes (NT50) contra el seudovirus (silvestre) aumentó por un factor de 21,6 con el refuerzo heterólogo con Comirnaty (n = 95).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Comirnaty en la población pediátrica en la prevención de COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Toxicidad general

Las ratas que recibieron Comirnaty por vía intramuscular (recibieron 3 dosis humanas completas una vez por semana, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal) mostraron cierto grado de edema y eritema en el lugar de inyección y un aumento del número de leucocitos (incluidos basófilos y eosinófilos) compatibles con una respuesta inflamatoria, así como vacuolización de los hepatocitos portales sin signos de lesión hepática. Todos los efectos fueron reversibles.

Genotoxicidad/carcinogenicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad. No se prevé que los componentes de la vacuna (lípidos y ARNm) tengan potencial genotóxico.

Toxicidad para la reproducción

Se investigó la toxicidad para la reproducción y el desarrollo en ratas en un estudio combinado de toxicidad para el desarrollo y fertilidad en el que se administró Comirnaty por vía intramuscular a ratas hembra antes del apareamiento y durante la gestación (recibieron 4 dosis humanas completas, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal, entre el día 21 antes del apareamiento y el día 20 de gestación). Se produjeron respuestas de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en las madres desde antes del apareamiento hasta el final del estudio el día 21 después del parto, así como en los fetos y las crías. No se observaron efectos relacionados con la vacuna en la fertilidad femenina, la gestación ni el desarrollo embriofetal o de las crías. No se dispone de datos de Comirnaty en relación con la transferencia placentaria de la vacuna o la excreción de la vacuna en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterol
Trometamol
Hidrocloruro de trometamol
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C.
La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

2 años si se conserva a entre -90 °C y -60 °C.
Dentro del periodo de validez de 2 años, los viales descongelados (previamente congelados) se pueden conservar a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas.

Procedimiento de descongelación
Viales monodosis
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales monodosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales multidosis
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales multidosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 6 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados)
Conservación y transporte durante 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 2 años.

- Al pasar la vacuna a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, se debe anotar la fecha de caducidad actualizada en el embalaje exterior y la vacuna se debe usar o desechar antes de la fecha de caducidad actualizada. Se debe tachar la fecha de caducidad original.
- Si la vacuna se recibe a entre 2 °C y 8 °C, se debe conservar a entre 2 °C y 8 °C. Se debe haber actualizado la fecha de caducidad indicada en el embalaje exterior para reflejar la fecha de caducidad en condiciones de refrigeración y se debe haber tachado la fecha de caducidad original.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar.

Manejo de las desviaciones de la temperatura durante la conservación en condiciones de refrigeración

- Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre –2 °C y 2 °C durante el periodo de validez de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C, incluidas hasta 12 horas después de la primera punción.

Esta información tiene por finalidad guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

Viales abiertos

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 12 horas a entre 2 °C y 30 °C, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya los riesgos de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Durante la conservación, reduzca al mínimo la exposición a la luz ambiente y evite la exposición directa a la luz del sol y a la luz ultravioleta.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y la primera apertura, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

La dispersión Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se suministra en un vial transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color gris con un precinto de aluminio.

Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.
Un vial multidosis (2,25 ml) contiene 6 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Tamaño del envase de viales monodosis: 10 viales.

Tamaños del envase de viales multidosis: 10 viales o 195 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color gris** y que el **nombre del producto es Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable** (personas de 12 años de edad y mayores)**.**
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
  - Viales monodosis: un envase de 10 viales monodosis puede tardar 2 horas en descongelarse.
  - Viales multidosis: un envase de 10 viales multidosis puede tardar 6 horas en descongelarse.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Preparación de dosis de 0,3 ml

- Mezcle suavemente los viales invirtiéndolos diez veces antes de su uso. No los agite.
- Antes de mezclarla, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas de color entre blanco y blanquecino.
- Después de mezclarla, la vacuna debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo:
  - Viales monodosis
    - Extraiga una dosis única de 0,3 ml de vacuna.
    - Deseche el vial y el volumen sobrante.
  - Viales multidosis
    - Los viales multidosis contienen 6 dosis de 0,3 ml cada una.
    - Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
    - Extraiga 0,3 ml de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

  Para extraer 6 dosis de un mismo vial se deben **utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.

- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Anote la hora y la fecha apropiadas en el vial. Deseche la vacuna que no ha sido utilizada 12 horas después de la primera punción.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viales monodosis

EU/1/20/1528/014

Viales multidosis

EU/1/20/1528/008
EU/1/20/1528/009

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/diciembre/2020
Fecha de la última renovación: 10/octubre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Este medicamento es un vial multidosis con una cápsula de cierre de color naranja y se debe diluir antes de su uso.

Un vial (1,3 ml) contiene 10 dosis de 0,2 ml tras la dilución, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Una dosis (0,2 ml) contiene 5 microgramos de tozinamerán y 5 microgramos de famtozinamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados, encapsulado en nanopartículas lipídicas).

El tozinamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (original). El famtozinamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (ómicron BA.4-5).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para dispersión inyectable (concentrado estéril).
La vacuna es una dispersión de color entre blanco y blanquecino (pH: 6,9-7,9).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en niños de entre 5 y 11 años de edad.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad)
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se administra por vía intramuscular tras la dilución como dosis única de 0,2 ml para los niños de entre 5 y 11 años de edad independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19 (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Personas gravemente inmunocomprometidas de 5 años de edad y mayores
Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas conforme a las recomendaciones nacionales (ver sección 4.4).

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis solo debe usarse en niños de entre 5 y 11 años de edad.

Población pediátrica
Se dispone de formulaciones pediátricas para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Para ver información detallada, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Forma de administración

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular tras la dilución (ver sección 6.6).

Tras la dilución, los viales de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 contienen 10 dosis de 0,2 ml de vacuna. Para extraer 10 dosis de un mismo vial, se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:
- Cada dosis debe contener 0,2 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,2 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

El lugar preferido es el músculo deltoides del brazo.

No inyecte la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o medicamento.

Para las precauciones que se deben tomar antes de administrar la vacuna, ver sección 4.4.

Para instrucciones sobre la descongelación, la manipulación y la eliminación de la vacuna, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

Hipersensibilidad y anafilaxia
Se han notificado eventos de anafilaxia. El tratamiento y la supervisión médica apropiados deben estar siempre fácilmente disponibles en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se debe administrar ninguna otra dosis de la vacuna a las personas que hayan experimentado anafilaxia después de una dosis previa de Comirnaty.

Miocarditis y pericarditis
Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty. Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes (ver sección 4.8). Los datos disponibles indican que la mayoría de los casos se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados (incluidos los padres o cuidadores) que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar directrices o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Reacciones relacionadas con ansiedad
Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés (por ejemplo, mareo, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardiaca, alteración de la presión arterial, parestesia, hipoestesia y sudoración), asociadas al propio proceso de vacunación. Las reacciones relacionadas con estrés son temporales y se resuelven de forma espontánea. Se debe indicar a las personas que notifiquen los síntomas al responsable de la vacunación para su evaluación. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Enfermedad concomitante
La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación
Como con otras inyecciones intramusculares, la vacuna se debe administrar con precaución en personas que estén recibiendo tratamiento anticoagulante o en aquellas que presenten trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Personas inmunocomprometidas
No se ha evaluado la eficacia ni la seguridad de la vacuna en personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

Duración de la protección
Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna
Como con cualquier vacuna, la vacunación con Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 7 días después de la vacunación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado la administración concomitante de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 con otras vacunas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante el embarazo.

Sin embargo, una amplia cantidad de datos observacionales sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado un riesgo aumentado para desenlaces adversos de los embarazos. Aun cuando actualmente los datos sobre los desenlaces del embarazo después de la vacunación durante el primer trimestre son limitados, no se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). De acuerdo con los datos disponibles sobre otras variantes de la vacuna, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante la lactancia.

Sin embargo, no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a la vacuna en madres en período de lactancia es insignificante. Los datos observacionales de mujeres en período de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han mostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se infiere a partir de los datos de seguridad de Comirnaty y de vacunas adaptadas a la variante ómicron.

Comirnaty
Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis
En el estudio 3, un total de 3 109 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron al menos 1 dosis de la vacuna Comirnaty 10 µg aprobada inicialmente y un total de 1 538 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron un placebo. En el momento del análisis de la fase 2/3 del estudio 3 con los datos obtenidos hasta la fecha de corte de 20 de mayo de 2022, 2 206 niños (1 481 que recibieron Comirnaty 10 µg y 725 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis en el periodo de seguimiento ciego controlado con placebo. La evaluación de la seguridad en el estudio 3 está en curso.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en participantes de entre 5 y 11 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 30 %), enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (≥ 20 %), mialgia, escalofríos y diarrea (> 10 %).

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo
En un subgrupo del estudio 3, un total de 2 408 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty 10 microgramos al menos 5 meses (intervalo de entre 5,3 y 19,4 meses) después de completar la pauta primaria. El análisis del subgrupo del estudio 3 de fase 2/3 se basa en datos recopilados hasta la fecha de corte de 28 de febrero de 2023 (mediana del tiempo de seguimiento de 6,4 meses).

El perfil de seguridad global para la dosis de refuerzo fue similar al observado después de la pauta primaria. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad después de la dosis de refuerzo fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 30 %), cefalea (> 20 %), mialgia, escalofríos y enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %).

Adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis de seguimiento de seguridad a largo plazo en el estudio 2, 2 260 adolescentes (1 131 que recibieron Comirnaty y 1 129 que recibieron el placebo) tenían entre 12 y 15 años de edad. De ellos, 1 559 adolescentes (786 que recibieron Comirnaty y 773 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 90 %), fatiga y cefalea (> 70 %), mialgia y escalofríos (> 40 %), artralgia y fiebre (> 20 %).

Participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis
En el estudio 2, un total de 22 026 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 30 µg y un total de 22 021 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron un placebo (incluidos 138 y 145 adolescentes de 16 y 17 años de edad en los grupos de la vacuna y del placebo, respectivamente). Un total de 20 519 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron 2 dosis de Comirnaty.

En el momento del análisis del estudio 2 con fecha de corte de los datos de 13 de marzo de 2021 para el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de apertura del ciego del tratamiento de los participantes, un total de 25 651 (58,2 %) participantes (13 031 que recibieron Comirnaty y 12 620 que recibieron el placebo) de 16 años de edad y mayores habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis. Esto incluía un total de 15 111 participantes (7 704 que recibieron Comirnaty y 7 407 que recibieron el placebo) de entre 16 y 55 años de edad y un total de 10 540 participantes (5 327 que recibieron Comirnaty y 5 213 que recibieron el placebo) de 56 años de edad y mayores.

Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 50 %), mialgia (> 40 %), escalofríos (> 30 %), artralgia (> 20 %) y fiebre e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %), y generalmente fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en un plazo de pocos días después de la vacunación. Una edad mayor se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactogenicidad.

El perfil de seguridad en 545 participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron Comirnaty, que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, fue similar al observado en la población general.

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
Un subgrupo de los participantes de 306 adultos de entre 18 y 55 años de edad en la fase 2/3 del estudio 2 que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 6 meses (intervalo de entre 4,8 y 8,0 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 8,3 meses (intervalo de entre 1,1 y 8,5 meses) y 301 participantes habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 6 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (22 de noviembre de 2021).

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo fue similar al observado después de 2 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de entre 18 y 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 30 %), escalofríos y artralgia (> 20 %).

En el estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo, los participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (5 081 participantes) o placebo (5 044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de Comirnaty. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 2,8 meses (intervalo de entre 0,3 y 7,5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos (8 de febrero de 2022). De ellos, 1.281 participantes (895 que recibieron Comirnaty y 386 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo de Comirnaty. No se identificaron nuevas reacciones adversas a Comirnaty.

Un subgrupo de los participantes en la fase 2/3 del estudio 2 de 825 adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 11,2 meses (intervalo de entre 6,3 y 20,1 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 9,5 meses (intervalo de entre 1,5 y 10,7 meses) conforme a los datos obtenidos hasta la fecha de corte de los datos (3 de noviembre de 2022). No se identificó ninguna reacción adversa nueva de Comirnaty.

Dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19
En 5 estudios independientes sobre el uso de una dosis de refuerzo de Comirnaty en personas que habían completado la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) no se identificaron nuevos problemas de seguridad (ver sección 5.1).

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 6 (fase 3), 113 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos) entre 2,6 y 8,5 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,6 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de entre 5 y 11 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 40 %), cefalea (> 20 %) y mialgia (> 10 %).

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 5 (fase 2/3), 107 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 313 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 306 participantes de 56 años de edad y mayores que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos) entre 5,4 y 16,9 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,5 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 12 años de edad y mayores fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 20 %), escalofríos (> 10 %) y artralgia (> 10 %).

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 5 años de edad y mayores

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos se presentan a continuación conforme a las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 5 años de edad y mayores

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfadenopatía[a]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria[b], angioedema[b])
	No conocida	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo[d]; letargia
	Raros	Parálisis facial periférica aguda[c]
	No conocida	Parestesia[d]; hipoestesia[d]
Trastornos cardiacos	Muy raros	Miocarditis[d]; pericarditis[d]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea[d]
	Frecuentes	Náuseas; vómitos[d]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hiperhidrosis; sudoración nocturna
	No conocida	Eritema multiforme[d]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia; mialgia
	Poco frecuentes	Dolor en la extremidad[e]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Hemorragia menstrual abundante[i]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos; fiebre[f]; hinchazón en el lugar de inyección
	Frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de inyección[h]
	Poco frecuentes	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección
	No conocida	Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna[d]; hinchazón facial[g]

a. En participantes de 5 años de edad y mayores, se notificó una frecuencia más alta de linfadenopatía después de una dosis de refuerzo (≤ 2,8 %) que después de dosis primarias (≤ 0,9 %) de la vacuna.
b. La categoría de frecuencia para la urticaria y el angioedema fue raras.
c. Durante el periodo de seguimiento de la seguridad del ensayo clínico hasta el 14 de noviembre de 2020, cuatro participantes del grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 notificaron parálisis facial periférica aguda. La aparición de parálisis facial tuvo lugar el día 37 después de la primera dosis (el participante no recibió la segunda dosis) y los días 3, 9 y 48 después de la segunda dosis. No se notificaron casos de parálisis facial periférica aguda en el grupo del placebo.
d. Reacción adversa determinada después de la autorización.
e. Hace referencia al brazo vacunado.
f. Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
g. Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
h. El enrojecimiento en el lugar de inyección se produjo con una frecuencia mayor (muy frecuente) en niños de entre 5 y 11 años de edad.
i. La mayoría de los casos no parecían ser graves y eran de carácter temporal.

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis y pericarditis
El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Comirnaty es más alto en los varones jóvenes (ver sección 4.4).

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Comirnaty. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 0,265 (IC del 95 % de 0,255 a 0,275) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días tras la segunda dosis, hubo 0,56 (IC del 95 % de 0,37 a 0,74) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas.

Datos limitados indican que el riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty en niños de entre 5 y 11 años de edad parece ser menor que entre los 12 y los 17 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se dispone de datos de sobredosis de 52 participantes en estudio incluidos en el ensayo clínico que, debido a un error en la dilución, recibieron 58 microgramos de Comirnaty. Los receptores de la vacuna no comunicaron un aumento de la reactogenicidad ni de las reacciones adversas.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar las funciones vitales y un posible tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas virales, código ATC: J07BN01

Mecanismo de acción

El ARN mensajero con nucleósidos modificados presente en Comirnaty está formulado en nanopartículas lipídicas, que posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped para dirigir la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2. El ARNm codifica una proteína S anclada a la membrana y de longitud completa con dos mutaciones puntuales en la hélice central. La mutación de estos dos aminoácidos a prolina bloquea la proteína S en una conformación prefusión preferida desde el punto de vista antigénico. La vacuna genera respuestas tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular contra el antígeno de la espícula (S), que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19.

Eficacia

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un análisis de un subgrupo del estudio 6, 103 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían recibido previamente una pauta primaria de 2 dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Los resultados incluyen los datos de inmunogenicidad de un subgrupo de comparación de participantes de entre 5 y 11 años de edad del estudio 3 que recibieron 3 dosis de Comirnaty. En los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una cuarta dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una tercera dosis de Comirnaty, el 57,3 % y el 58,4 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

La respuesta inmunitaria 1 mes después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la variante ómicron BA.4/BA.5 generalmente similares a los títulos observados en el grupo de comparación que recibió 3 dosis de Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 también dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la cepa de referencia similares a los títulos observados en el grupo de comparación.

En la tabla 2 se presentan los resultados de inmunogenicidad de la vacuna después de una dosis de refuerzo en participantes de entre 5 y 11 años de edad.

Tabla 2. Estudio 6 – Razón de la media geométrica y media geométrica de los títulos – participantes con o sin evidencia de infección – entre 5 y 11 años de edad – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención muestras[a]	Grupo de vacuna (conforme a la asignación/aleatorización)				
		Estudio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgramos Cuarta dosis y 1 mes después de la cuarta dosis		Estudio 3 Comirnaty 10 microgramos Tercera dosis y 1 mes después de la tercera dosis		Estudio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgramos
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMR[d] (IC del 95 %[d])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[e]	Prevacunación	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 mes	102	2 189,9 (1 742,8, 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8, 1 651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Cepa de referencia - NT50 (título)[e]	Prevacunación	102	2 904,0 (2 372,6, 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7, 1 658,2)	-
	1 mes	102	8 245,9 (7 108,9, 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5, 8 267,8)	-

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el ensayo especificado en el punto temporal de obtención de muestras dado.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados del ensayo y los IC correspondientes basados en el análisis de los resultados del ensayo transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente iniciales, la situación de infección posinicial y el grupo de vacuna como covariables.
e. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).

Inmunogenicidad en participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)

En un análisis de un subgrupo del estudio 5, 105 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 297 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 286 participantes de 56 años de edad y mayores que habían recibido previamente una pauta primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. En participantes de entre 12 y 17 años de edad, de entre 18 y 55 años de edad y de 56 años de edad y mayores, el 75,2 %, el 71,7 % y el 61,5 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

Los análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente a la variante ómicron BA.4-5 y frente a la cepa de referencia en participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 en comparación con un subgrupo de participantes del estudio 4 que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty mostraron superioridad de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre Comirnaty basada en la razón de la media geométrica (GMR), no inferioridad basada en la diferencia en las tasas de respuesta serológica con respecto a la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 y no inferioridad de la respuesta inmunitaria frente a la cepa de referencia basada en la GMR (tabla 3).

Los análisis de NT50 frente a la variante ómicron BA.4/BA.5 en participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 mostraron no inferioridad de la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 en los participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con los participantes de 56 años de edad y mayores basada tanto en la GMR como en la diferencia en las tasas de respuesta serológica (tabla 3).

En el estudio también se evaluó el nivel de NT50 frente a la variante ómicron BA.4-5 del SARS-CoV-2 y frente a la cepa de referencia antes de la vacunación y 1 mes después de la vacunación en participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) (tabla 4).

Tabla 3. GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 y diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 y Comirnaty en un subgrupo del estudio 4 – participantes con o sin evidencia de infección por el SARS-CoV-2 – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Estudio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad /≥ 56 años de edad**	**≥ 56 años de edad Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16)[e]	2,91 (2,45, 3,44)[f]
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56)[g]
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna ≥ 56 años de edad**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad/≥ 56 años de edad**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[j])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	–3,03 (–9,68, 3,63)[m]	26,77 (19,59, 33,95)[n]

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Nota: Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al momento inicial. Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera respuesta serológica un resultado del ensayo posterior a la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
b. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
c. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados y los IC correspondientes basados en el análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los términos del título inicial de anticuerpos neutralizantes (escala logarítmica) y del grupo de vacuna o del grupo de edad.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).
e. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67.
f. Se declara superioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 1.
g. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
h. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal previo a la vacunación y en el punto temporal para la recogida de muestras dado. Este valor es el denominador para el cálculo del porcentaje.
i. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
j. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
k. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
l. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por la categoría del título inicial de anticuerpos neutralizantes (< mediana, ≥ mediana) para la diferencia en las proporciones. La mediana de los títulos iniciales de anticuerpos neutralizantes se calculó en función de los datos agrupados de dos grupos de comparación.
m. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –10 %.
n. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –5 %.

Tabla 4. Media geométrica de los títulos – subgrupos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 del estudio 5 – antes y 1 mes después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) – participantes de 12 años de edad y mayores – con o sin evidencia de infección – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Entre 12 y 17 años de edad		Entre 18 y 55 años de edad		56 años de edad y mayores	
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	Prevacunación	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 mes	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	Prevacunación	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 mes	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.

b n = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.

c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.

d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4-5).

Comirnaty

El estudio 2 es un estudio de fase 1/2/3, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento para el observador, de selección de vacuna candidata, de búsqueda de dosis y de eficacia en participantes de 12 años de edad y mayores. La aleatorización se estratificó en función de la edad: de 12 a 15 años de edad, de 16 a 55 años de edad o de 56 años de edad y mayores, con un mínimo del 40 % de participantes en el grupo ≥ 56 años. En el estudio se excluyó a los participantes inmunocomprometidos y a aquellos que tenían un diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19. Se incluyó a participantes con enfermedad estable preexistente, definida como enfermedad que no requirió un cambio importante del tratamiento ni hospitalización por agravamiento de la enfermedad en las 6 semanas previas a la inclusión, así como a participantes con infección estable conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB).

Eficacia en participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis

En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 44 000 participantes para recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 aprobada inicialmente o del placebo. Los análisis de la eficacia incluyeron a participantes que recibieron su segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera dosis. La mayoría (93,1 %) de los receptores de la vacuna recibió la segunda dosis entre 19 días y 23 días después de la primera dosis. Está previsto realizar un seguimiento de los participantes durante un máximo de 24 meses después de la segunda dosis, para efectuar evaluaciones de la seguridad y eficacia frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 14 días antes y después de la administración de una vacuna antigripal para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 60 días antes o después de recibir

hemoderivados/productos plasmáticos o inmunoglobulinas hasta la conclusión del estudio para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19.

La población para el análisis del criterio principal de valoración de la eficacia incluyó a 36 621 participantes de 12 años de edad y mayores (18 242 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 18 379 en el grupo del placebo) sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis. Además, 134 participantes tenían entre 16 y 17 años de edad (66 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 68 en el grupo del placebo) y 1 616 participantes tenían 75 años de edad o más (804 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 812 en el grupo del placebo).

En el momento del análisis del criterio principal de valoración de la eficacia, los participantes habían sido objeto de seguimiento en busca de la aparición de COVID-19 sintomática durante un total de 2 214 personas-años para la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y durante un total de 2 222 personas-años en el grupo del placebo.

No se observaron diferencias clínicas significativas en la eficacia global de la vacuna en participantes que presentaban riesgo de COVID-19 grave, incluidos aquellos con 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave (p. ej., asma, índice de masa corporal [IMC] $\geq$ 30 kg/m^2, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

La información sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 5.

Tabla 5. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 18 198 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)[e]**
Todos los participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
De 16 a 64 años	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 años o más	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
De 65 a 74 años	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 años y mayores	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (–13,1; 100,0)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19. (*Definición de caso: [al menos 1 de] fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la última dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.

b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia. El IC no está ajustado en función de la multiplicidad.

La eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 % del 89,6 % al 97,6 %) en los participantes de 16 años de edad y mayores con o sin signos de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis de subgrupos del criterio principal de valoración de la eficacia mostraron estimaciones puntuales de la eficacia similares entre sexos, grupos étnicos y los participantes con enfermedades concomitantes asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Se realizaron análisis actualizados de eficacia con los casos adicionales de COVID-19 confirmados recogidos durante la fase de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento, que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población evaluable en cuanto a la eficacia.

La información actualizada sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2* antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) durante el período de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 20 998 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])
Todos los participantes[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años o más	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
De 65 a 74 años	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 años y mayores	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.
a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.

c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
f. Se incluyen los casos confirmados en participantes de entre 12 y 15 años de edad: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

En el análisis actualizado de la eficacia, la eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 91,1 % (IC del 95 % del 88,8 % al 93,0 %) durante el periodo en el que las variantes de Wuhan/silvestre y alfa eran las cepas circulantes predominantes en los participantes de la población evaluable en cuanto a la eficacia con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis actualizados de la eficacia por subgrupo mostraron estimaciones puntuales similares de la eficacia en los distintos sexos, grupos étnicos, regiones geográficas y participantes con enfermedades concomitantes y obesidad asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Eficacia frente a la COVID-19 grave
Los análisis actualizados de la eficacia de los criterios de valoración secundarios de la eficacia respaldaron el beneficio de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la COVID-19 grave.

A fecha de 13 de marzo de 2021, solo se presenta la eficacia de la vacuna frente a la COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 (tabla 7), ya que el número de casos de COVID-19 en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar en los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 tanto en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 como en el grupo del placebo.

Tabla 7. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 conforme a la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos* después de la primera dosis o a partir de 7 días después de la segunda dosis en el seguimiento controlado con placebo

	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])	**Placebo casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[c])**
Después de la primera dosis[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 días después de la segunda dosis[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).
* La FDA define COVID-19 grave como COVID-19 confirmada y presencia de al menos uno de los siguientes acontecimientos:

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardiaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno ≤ 93 % en el aire ambiente al nivel del mar, o cociente entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno < 300 mm Hg).
- Insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación con membrana extracorpórea [OMEC]).

- Evidencia de choque cardiocirculatorio (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mm Hg o necesidad de vasopresores).
- Disfunción renal, hepática o neurológica aguda grave.
- Ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- Muerte.

a. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
b. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
c. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
d. Eficacia evaluada en toda la población evaluable en cuanto a la eficacia disponible que recibió la primera dosis (población por intención de tratar modificada) que incluía a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio.
e. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es desde la primera dosis hasta el final del período de vigilancia.
f. Eficacia evaluada en la población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) que incluía a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio conforme a la aleatorización dentro del plazo predefinido y que no presentaban ninguna desviación importante del protocolo conforme al criterio del médico.
g. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

Eficacia e inmunogenicidad en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis inicial del estudio 2 en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (lo que representa una mediana de duración del seguimiento de > 2 meses después de la segunda dosis) sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 005 participantes que recibieron la vacuna y hubo 16 casos en los 978 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 75,3 al 100,0). En participantes con o sin evidencia de infección previa no hubo ningún caso en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 18 casos en los 1 110 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 78,1 al 100,0).

Se realizaron análisis de eficacia actualizados con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia actualizado del estudio 2 en adolescentes de 12 a 15 años de edad sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 057 participantes que recibieron la vacuna y hubo 28 casos en los 1 030 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 86,8 al 100,0) durante el periodo en el que la variante alfa era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 0 casos en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 30 casos en los 1 109 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 87,5 al 100,0).

En el estudio 2, se realizó un análisis de los títulos de neutralización del SARS-CoV-2 un mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis comparando la respuesta en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (n = 190) con la respuesta en participantes de entre 16 y 25 años de edad (n = 170).

La razón de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) de los títulos entre el grupo de entre 12 y 15 años de edad y el grupo de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,76, con un IC del 95 % bilateral de entre 1,47 y 2,10. Por consiguiente, se cumplió el criterio de no inferioridad de 1,5 veces, ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) fue > 0,67.

Eficacia e inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis
El estudio 3 es un estudio de fase 1/2/3 que consta de una parte de búsqueda de dosis de la vacuna sin enmascaramiento (fase 1) y de una parte de eficacia multicéntrica, multinacional, aleatorizada, controlada con un placebo salino y con enmascaramiento para el observador (fase 2/3) en el que se ha incluido a participantes de entre 5 y 11 años de edad. La mayoría (94,4 %) de los receptores de la vacuna aleatorizados recibieron la segunda dosis entre 19 y 23 días después de la primera dosis.

En la tabla 8 se presentan los resultados descriptivos de la eficacia de la vacuna en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2. No se observaron casos de COVID-19 ni en el grupo de la vacuna ni en el grupo del placebo en participantes con evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Tabla 8. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis: sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Fase 2/3 – Población de niños de entre 5 y 11 años de edad evaluable en cuanto a la eficacia

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 10 µg/dosis Nª = 1 305 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	**Placebo Nª = 663 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)**
Niños de entre 5 y 11 años de edad	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7, 98,3)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas incluían: fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del periodo de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

Se realizaron análisis de eficacia basados en hipótesis preespecificadas con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia del estudio 3 en niños de 5 a 11 años de edad sin evidencia de infección previa, hubo 10 casos en los 2 703 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 348 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 88,2 % (intervalo de confianza del 95 % del 76,2 al 94,7) durante el periodo en el que la variante delta era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 12 casos en los 3 018 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 511 participantes que

recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 85,7 % (intervalo de confianza del 95 % del 72,4 al 93,2).

En el estudio 3, un análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes demostró la eficacia mediante inmunogenicidad puente de las respuestas inmunitarias al comparar niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) de la parte de fase 2/3 del estudio 3 con participantes de entre 16 y 25 años de edad de la parte de fase 2/3 del estudio 2 que no tenían evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, ya que se cumplieron los criterios preespecificados de inmunogenicidad puente para la razón de la media geométrica (GMR) y la diferencia de respuesta serológica, definida la respuesta serológica como la consecución de una elevación de al menos 4 veces del NT50 frente al SARS-CoV-2 con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis).

La GMR del NT50 frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) en comparación con el valor en adultos jóvenes de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,04 (IC del 95 % bilateral: 0,93, 1,18). Entre los participantes sin evidencia previa de infección por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, el 99,2 % de los niños de entre 5 y 11 años de edad y el 99,2 % de los participantes de entre 16 y 25 años de edad presentaban una respuesta serológica 1 mes después de la segunda dosis. La diferencia en las proporciones de pacientes que presentaban una respuesta serológica entre los dos grupos de edad (niños y adultos jóvenes) fue del 0,0 % (IC del 95 % bilateral: –2,0 %, 2,2 %). Esta información se presenta en la tabla 9.

Tabla 9. Resumen de la razón de la media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 % y de la diferencia de los porcentajes de participantes con respuesta serológica – Comparación de niños de entre 5 y 11 años de edad (estudio 3) y participantes de entre 16 y 25 años de edad (estudio 2) – Participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la segunda dosis – Subgrupo de inmunogenicidad puente – Fase 2/3 – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

		Vacuna de ARNm frente a COVID-19		Entre 5 y 11 años/ entre 16 y 25 años	
		10 µg/dosis Entre 5 y 11 años Nª = 264	30 µg/dosis Entre 16 y 25 años Nª = 253		
	Punto temporal[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMR[d] (IC del 95 %[d])	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[e] (S/N)
Media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f] (GMT[c])	1 mes después de la segunda dosis	1 197,6 (1 106,1, 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5, 1 257,2)	1,04 (0,93, 1,18)	S
	Punto temporal[b]	n[g] (%) (IC del 95 %[h])	n[g] (%) (IC del 95 %[h])	Diferencia (%)[i] (IC del 95 %[j])	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[k] (S/N)
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f]	1 mes después de la segunda dosis	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (–2,0, 2,2)	S

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos.

Nota: Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (extracción de la muestra de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita de la primera dosis y 1 mes después de la segunda dosis, sin detección del SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal]) en las visitas de la primera y de la segunda dosis y con un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada con extracción de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

Nota: La respuesta serológica se define como la consecución de una elevación ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis). Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera una respuesta serológica un resultado del análisis tras la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. N = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis antes de la vacunación y 1 mes después de la segunda dosis. Estos valores también son los denominadores utilizados en los cálculos del porcentaje de las tasas de respuesta serológica.
b. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
e. Se declara inmunogenicidad puente basada en la GMT si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la GMR es superior a 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
f. El NT50 frente al SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa

USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.

g. n = número de participantes con respuesta serológica basada en el NT50 1 mes después de la segunda dosis.
h. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
i. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad).
j. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
k. Se declara inmunogenicidad puente basada en la tasa de respuesta serológica si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en la respuesta serológica es superior a –10,0 %.

Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo

Se administró una dosis de refuerzo de Comirnaty a 401 participantes seleccionados aleatoriamente en el estudio 3. La eficacia de una dosis de refuerzo en niños de entre 5 y 11 años de edad se deduce a partir de la inmunogenicidad. La inmunogenicidad en este caso se evaluó mediante el NT50 frente a la cepa de referencia del SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Los análisis del NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con los valores antes de la dosis de refuerzo demostraron un aumento sustancial de las GMT en niños de entre 5 y 11 años de edad que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis y de la dosis de refuerzo. Este análisis se resume en la tabla 10.

Tabla 10. Resumen de la media geométrica de los títulos – NT50 – Participantes sin evidencia de infección – Fase 2/3 – Conjunto de análisis de la inmunogenicidad – Entre 5 y 11 años de edad – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

	Punto temporal de obtención de muestras[a]		
Ensayo	**1 mes después de la dosis de refuerzo (n^b = 67)** **GMT^c (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la segunda dosis (n^b = 96)** **GMT^c (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la dosis de refuerzo/ 1 mes después de la segunda dosis** **GMR^d (IC del 95 %[d])**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (1 mes después de la dosis de refuerzo menos 1 mes después de la segunda dosis) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).

<u>Población pediátrica</u>

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Comirnaty en la población pediátrica en la prevención de COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Toxicidad general

Las ratas que recibieron Comirnaty por vía intramuscular (recibieron 3 dosis humanas completas una vez por semana, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal) mostraron cierto grado de edema y eritema en el lugar de inyección y un aumento del número de leucocitos (incluidos basófilos y eosinófilos) compatibles con una respuesta inflamatoria, así como vacuolización de los hepatocitos portales sin signos de lesión hepática. Todos los efectos fueron reversibles.

Genotoxicidad/carcinogenicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad. No se prevé que los componentes de la vacuna (lípidos y ARNm) tengan potencial genotóxico.

Toxicidad para la reproducción

Se investigó la toxicidad para la reproducción y el desarrollo en ratas en un estudio combinado de toxicidad para el desarrollo y fertilidad en el que se administró Comirnaty por vía intramuscular a ratas hembra antes del apareamiento y durante la gestación (recibieron 4 dosis humanas completas, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal, entre el día 21 antes del apareamiento y el día 20 de gestación). Se produjeron respuestas de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en las madres desde antes del apareamiento hasta el final del estudio el día 21 después del parto, así como en los fetos y las crías. No se observaron efectos relacionados con la vacuna en la fertilidad femenina, la gestación ni el desarrollo embriofetal o de las crías. No se dispone de datos de Comirnaty en relación con la transferencia placentaria de la vacuna o la excreción de la vacuna en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterol
Trometamol
Hidrocloruro de trometamol
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C.
La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

2 años si se conserva a entre -90 °C y -60 °C.
Dentro del periodo de validez de 2 años, los viales descongelados (previamente congelados) se pueden conservar a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas.

Procedimiento de descongelación
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 4 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente descongelados)
10 semanas de conservación y transporte a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 2 años.

- Al pasar la vacuna a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, se debe anotar la fecha de caducidad actualizada en el embalaje exterior y la vacuna se debe usar o desechar antes de la fecha de caducidad actualizada. Se debe tachar la fecha de caducidad original.
- Si la vacuna se recibe a entre 2 °C y 8 °C, se debe conservar a entre 2 °C y 8 °C. Se debe haber actualizado la fecha de caducidad indicada en el embalaje exterior para reflejar la fecha de caducidad en condiciones de refrigeración y se debe haber tachado la fecha de caducidad original.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.
Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar.

Manejo de las desviaciones de la temperatura durante la conservación en condiciones de refrigeración

- Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre –2 °C y 2 °C, y dentro del periodo de validez de 10 semanas entre 2 °C y 8 °C.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C, incluidas hasta 12 horas después de la primera punción.

Esta información tiene por finalidad guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

Medicamento diluido

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 12 horas a entre 2 °C y 30 °C tras la dilución con una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %), que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Durante la conservación, reduzca al mínimo la exposición a la luz ambiente y evite la exposición directa a la luz del sol y a la luz ultravioleta.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1,3 ml de concentrado para dispersión en un vial multidosis transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color naranja con un precinto de aluminio. Cada vial contiene 10 dosis, ver sección 6.6.

Tamaños del envase: 10 viales o 195 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color naranja** y que el **nombre del producto es Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable** (niños de entre 5 y 11 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 4 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Dilución

- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.
- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con **1,3 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)**, utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.
- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 1,3 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.

- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Los viales diluidos se deben marcar con la **fecha y hora de eliminación** apropiadas.
- **Tras la dilución**, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de **12 horas**.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

Preparación de dosis de 0,2 ml

- Tras la dilución, el vial contiene 2,6 ml a partir de los cuales se pueden extraer 10 dosis de 0,2 ml.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga 0,2 ml de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 para los niños de entre 5 y 11 años de edad.
  Para extraer 10 dosis de un mismo vial se deben utilizar **jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,2 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,2 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/011
EU/1/20/1528/012

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/diciembre/2020
Fecha de la última renovación: 10/octubre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis dispersión inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Este medicamento es un vial monodosis o multidosis con una cápsula de cierre de color azul. No se debe diluir antes de su uso.

Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Un vial multidosis (2,25 ml) contiene 6 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Una dosis (0,3 ml) contiene 5 microgramos de tozinamerán y 5 microgramos de famtozinamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados, encapsulado en nanopartículas lipídicas).

El tozinamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (original). El famtozinamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (ómicron BA.4-5).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión inyectable.
La vacuna es una dispersión entre transparente y ligeramente opalescente (pH: 6,9-7,9).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis dispersión inyectable está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en niños de entre 5 y 11 años de edad.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad)
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se administra por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml para los niños de entre 5 y 11 años de edad independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19 (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Personas gravemente inmunocomprometidas de 5 años de edad y mayores
Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas conforme a las recomendaciones nacionales (ver sección 4.4).

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis solo debe usarse en niños de entre 5 y 11 años de edad.

Población pediátrica
Se dispone de formulaciones pediátricas para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Para ver información detallada, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la vacuna en lactantes menores de 6 meses.

Forma de administración

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular (ver sección 6.6). No se debe diluir antes de su uso.

El lugar preferido es el músculo deltoides del brazo.

No inyecte la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o medicamento.

Para las precauciones que se deben tomar antes de administrar la vacuna, ver sección 4.4.

Para instrucciones sobre la descongelación, la manipulación y la eliminación de la vacuna, ver sección 6.6.

Viales monodosis
Los viales monodosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 contienen 1 dosis de 0,3 ml de vacuna.
- Extraiga una dosis única de 0,3 ml de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- Deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

Viales multidosis
Los viales multidosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 contienen 6 dosis de 0,3 ml de vacuna. Para extraer 6 dosis de un mismo vial, se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:

- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

Hipersensibilidad y anafilaxia
Se han notificado eventos de anafilaxia. El tratamiento y la supervisión médica apropiados deben estar siempre fácilmente disponibles en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se debe administrar ninguna otra dosis de la vacuna a las personas que hayan experimentado anafilaxia después de una dosis previa de Comirnaty.

Miocarditis y pericarditis
Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty. Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes (ver sección 4.8). Los datos disponibles indican que la mayoría de los casos se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados (incluidos los padres o cuidadores) que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar directrices o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Reacciones relacionadas con ansiedad
Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés (por ejemplo, mareo, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardiaca, alteración de la presión arterial, parestesia, hipoestesia y sudoración), asociadas al propio proceso de vacunación. Las reacciones relacionadas con estrés son temporales y se resuelven de forma espontánea. Se debe indicar a las personas que notifiquen los síntomas al responsable de la vacunación para su evaluación. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Enfermedad concomitante
La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación
Como con otras inyecciones intramusculares, la vacuna se debe administrar con precaución en personas que estén recibiendo tratamiento anticoagulante o en aquellas que presenten trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Personas inmunocomprometidas
No se ha evaluado la eficacia ni la seguridad de la vacuna en personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

Duración de la protección
Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna
Como con cualquier vacuna, la vacunación con Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 7 días después de la vacunación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado la administración concomitante de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 con otras vacunas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante el embarazo.

Sin embargo, una amplia cantidad de datos observacionales sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado un riesgo aumentado para desenlaces adversos de los embarazos. Aun cuando actualmente los datos sobre los desenlaces del embarazo después de la vacunación durante el primer trimestre son limitados, no se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). De acuerdo con los datos disponibles sobre otras variantes de la vacuna, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante la lactancia.

Sin embargo, no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a la vacuna en madres en período de lactancia es insignificante. Los datos observacionales de mujeres en período de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han mostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se infiere a partir de los datos de seguridad de Comirnaty y de vacunas adaptadas a la variante ómicron.

Comirnaty
Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis
En el estudio 3, un total de 3 109 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron al menos 1 dosis de la vacuna Comirnaty 10 µg aprobada inicialmente y un total de 1 538 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron un placebo. En el momento del análisis de la fase 2/3 del estudio 3 con los datos obtenidos hasta la fecha de corte de 20 de mayo de 2022, 2 206 niños (1 481 que recibieron Comirnaty 10 µg y 725 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis en el periodo de seguimiento ciego controlado con placebo. La evaluación de la seguridad en el estudio 3 está en curso.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en participantes de entre 5 y 11 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 30 %), enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (≥ 20 %), mialgia, escalofríos y diarrea (> 10 %).

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo
En un subgrupo del estudio 3, un total de 2 408 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty 10 microgramos al menos 5 meses (intervalo de entre 5,3 y 19,4 meses) después de completar la pauta primaria. El análisis del subgrupo del estudio 3 de fase 2/3 se basa en datos recopilados hasta la fecha de corte de 28 de febrero de 2023 (mediana del tiempo de seguimiento de 6,4 meses).

El perfil de seguridad global para la dosis de refuerzo fue similar al observado después de la pauta primaria. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad después de la dosis de refuerzo fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 30 %), cefalea (> 20 %), mialgia, escalofríos y enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %).

Adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis de seguimiento de seguridad a largo plazo en el estudio 2, 2 260 adolescentes (1 131 que recibieron Comirnaty y 1 129 que recibieron el placebo) tenían entre 12 y 15 años de edad. De ellos, 1 559 adolescentes (786 que recibieron Comirnaty y 773 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de

inyección (> 90 %), fatiga y cefalea (> 70 %), mialgia y escalofríos (> 40 %), artralgia y fiebre (> 20 %).

Participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis
En el estudio 2, un total de 22 026 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 30 µg y un total de 22 021 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron un placebo (incluidos 138 y 145 adolescentes de 16 y 17 años de edad en los grupos de la vacuna y del placebo, respectivamente). Un total de 20 519 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron 2 dosis de Comirnaty.

En el momento del análisis del estudio 2 con fecha de corte de los datos de 13 de marzo de 2021 para el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de apertura del ciego del tratamiento de los participantes, un total de 25 651 (58,2 %) participantes (13 031 que recibieron Comirnaty y 12 620 que recibieron el placebo) de 16 años de edad y mayores habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis. Esto incluía un total de 15 111 participantes (7 704 que recibieron Comirnaty y 7 407 que recibieron el placebo) de entre 16 y 55 años de edad y un total de 10 540 participantes (5 327 que recibieron Comirnaty y 5 213 que recibieron el placebo) de 56 años de edad y mayores.

Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 50 %), mialgia (> 40 %), escalofríos (> 30 %), artralgia (> 20 %) y fiebre e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %), y generalmente fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en un plazo de pocos días después de la vacunación. Una edad mayor se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactogenicidad.

El perfil de seguridad en 545 participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron Comirnaty, que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, fue similar al observado en la población general.

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
Un subgrupo de los participantes de 306 adultos de entre 18 y 55 años de edad en la fase 2/3 del estudio 2 que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 6 meses (intervalo de entre 4,8 y 8,0 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 8,3 meses (intervalo de entre 1,1 y 8,5 meses) y 301 participantes habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 6 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (22 de noviembre de 2021).

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo fue similar al observado después de 2 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de entre 18 y 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 30 %), escalofríos y artralgia (> 20 %).

En el estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo, los participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (5 081 participantes) o placebo (5 044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de Comirnaty. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 2,8 meses (intervalo de entre 0,3 y 7,5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos (8 de febrero de 2022). De ellos, 1.281 participantes (895 que recibieron Comirnaty y 386 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo de Comirnaty. No se identificaron nuevas reacciones adversas a Comirnaty.

Un subgrupo de los participantes en la fase 2/3 del estudio 2 de 825 adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de

refuerzo de Comirnaty aproximadamente 11,2 meses (intervalo de entre 6,3 y 20,1 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 9,5 meses (intervalo de entre 1,5 y 10,7 meses) conforme a los datos obtenidos hasta la fecha de corte de los datos (3 de noviembre de 2022). No se identificó ninguna reacción adversa nueva de Comirnaty.

Dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19
En 5 estudios independientes sobre el uso de una dosis de refuerzo de Comirnaty en personas que habían completado la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) no se identificaron nuevos problemas de seguridad.

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 6 (fase 3), 113 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos) entre 2,6 y 8,5 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,6 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de entre 5 y 11 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 40 %), cefalea (> 20 %) y mialgia (> 10 %).

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 5 (fase 2/3), 107 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 313 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 306 participantes de 56 años de edad y mayores que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos) entre 5,4 y 16,9 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,5 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 12 años de edad y mayores fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 20 %), escalofríos (> 10 %) y artralgia (> 10 %).

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 5 años de edad y mayores

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos se presentan a continuación conforme a las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 5 años de edad y mayores

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfadenopatía[a]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria[b], angioedema[b])
	No conocida	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo[d]; letargia
	Raros	Parálisis facial periférica aguda[c]
	No conocida	Parestesia[d]; hipoestesia[d]
Trastornos cardiacos	Muy raros	Miocarditis[d]; pericarditis[d]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea[d]
	Frecuentes	Náuseas; vómitos[d]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hiperhidrosis; sudoración nocturna
	No conocida	Eritema multiforme[d]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia; mialgia
	Poco frecuentes	Dolor en la extremidad[e]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Hemorragia menstrual abundante[i]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos; fiebre[f]; hinchazón en el lugar de inyección
	Frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de inyección[h]
	Poco frecuentes	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección
	No conocida	Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna[d]; hinchazón facial[g]

a. En participantes de 5 años de edad y mayores, se notificó una frecuencia más alta de linfadenopatía después de una dosis de refuerzo (≤ 2,8 %) que después de dosis primarias (≤ 0,9 %) de la vacuna.
b. La categoría de frecuencia para la urticaria y el angioedema fue raras.
c. Durante el periodo de seguimiento de la seguridad del ensayo clínico hasta el 14 de noviembre de 2020, cuatro participantes del grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 notificaron parálisis facial periférica aguda. La aparición de parálisis facial tuvo lugar el día 37 después de la primera dosis (el participante no recibió la segunda dosis) y los días 3, 9 y 48 después de la segunda dosis. No se notificaron casos de parálisis facial periférica aguda en el grupo del placebo.
d. Reacción adversa determinada después de la autorización.
e. Hace referencia al brazo vacunado.
f. Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
g. Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
h. El enrojecimiento en el lugar de inyección se produjo con una frecuencia mayor (muy frecuente) en niños de entre 5 y 11 años de edad.
i. La mayoría de los casos no parecían ser graves y eran de carácter temporal.

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis y pericarditis
El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Comirnaty es más alto en los varones jóvenes (ver sección 4.4).

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Comirnaty. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 0,265 (IC del 95 % de 0,255 a 0,275) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días tras la segunda dosis, hubo 0,56 (IC del 95 % de 0,37 a 0,74) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas.

Datos limitados indican que el riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty en niños de entre 5 y 11 años de edad parece ser menor que entre los 12 y los 17 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se dispone de datos de sobredosis de 52 participantes en estudio incluidos en el ensayo clínico que, debido a un error en la dilución, recibieron 58 microgramos de Comirnaty. Los receptores de la vacuna no comunicaron un aumento de la reactogenicidad ni de las reacciones adversas.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar las funciones vitales y un posible tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas virales, código ATC: J07BN01

Mecanismo de acción

El ARN mensajero con nucleósidos modificados presente en Comirnaty está formulado en nanopartículas lipídicas, que posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped para dirigir la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2. El ARNm codifica una proteína S anclada a la membrana y de longitud completa con dos mutaciones puntuales en la hélice central. La mutación de estos dos aminoácidos a prolina bloquea la proteína S en una conformación prefusión preferida desde el punto de vista antigénico. La vacuna genera respuestas tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular contra el antígeno de la espícula (S), que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19.

Eficacia

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un análisis de un subgrupo del estudio 6, 103 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían recibido previamente una pauta primaria de 2 dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty

recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Los resultados incluyen los datos de inmunogenicidad de un subgrupo de comparación de participantes de entre 5 y 11 años de edad del estudio 3 que recibieron 3 dosis de Comirnaty. En los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una cuarta dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una tercera dosis de Comirnaty, el 57,3 % y el 58,4 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

La respuesta inmunitaria 1 mes después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la variante ómicron BA.4/BA.5 generalmente similares a los títulos observados en el grupo de comparación que recibió 3 dosis de Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 también dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la cepa de referencia similares a los títulos observados en el grupo de comparación.

En la tabla 2 se presentan los resultados de inmunogenicidad de la vacuna después de una dosis de refuerzo en participantes de entre 5 y 11 años de edad.

Tabla 2. Estudio 6 – Razón de la media geométrica y media geométrica de los títulos – participantes con o sin evidencia de infección – entre 5 y 11 años de edad – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Grupo de vacuna (conforme a la asignación/aleatorización)				
		Estudio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgramos Cuarta dosis y 1 mes después de la cuarta dosis		Estudio 3 Comirnaty 10 microgramos Tercera dosis y 1 mes después de la tercera dosis		Estudio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgramos
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMR[d] (IC del 95 %[d])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[e]	Prevacunación	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 mes	102	2 189,9 (1 742,8, 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8, 1 651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Cepa de referencia - NT50 (título)[e]	Prevacunación	102	2 904,0 (2 372,6, 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7, 1 658,2)	-
	1 mes	102	8 245,9 (7 108,9, 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5, 8 267,8)	-

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el ensayo especificado en el punto temporal de obtención de muestras dado.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados del ensayo y los IC correspondientes basados en el análisis de los resultados del ensayo transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente iniciales, la situación de infección posinicial y el grupo de vacuna como covariables.
e. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).

Inmunogenicidad en participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)

En un análisis de un subgrupo del estudio 5, 105 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 297 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 286 participantes de 56 años de edad y mayores que habían recibido previamente una pauta primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. En participantes de entre 12 y 17 años de edad, de entre 18 y 55 años de edad y de 56 años de edad y mayores, el 75,2 %, el 71,7 % y el 61,5 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

Los análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente a la variante ómicron BA.4-5 y frente a la cepa de referencia en participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 en comparación con un subgrupo de participantes del estudio 4 que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty mostraron superioridad de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre Comirnaty basada en la razón de la media geométrica (GMR), no inferioridad basada en la diferencia en las tasas de respuesta serológica con respecto a la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 y no inferioridad de la respuesta inmunitaria frente a la cepa de referencia basada en la GMR (tabla 3).

Los análisis de NT50 frente a la variante ómicron BA.4/BA.5 en participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 mostraron no inferioridad de la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 en los participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con los participantes de 56 años de edad y mayores basada tanto en la GMR como en la diferencia en las tasas de respuesta serológica (tabla 3).

En el estudio también se evaluó el nivel de NT50 frente a la variante ómicron BA.4-5 del SARS-CoV-2 y frente a la cepa de referencia antes de la vacunación y 1 mes después de la vacunación en participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) (tabla 4).

Tabla 3. GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 y diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 y Comirnaty en un subgrupo del estudio 4 – participantes con o sin evidencia de infección por el SARS-CoV-2 – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Estudio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad /≥ 56 años de edad**	**≥ 56 años de edad Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16)[e]	2,91 (2,45, 3,44)[f]
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56)[g]
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación								

	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Subgrupo del estudio 4 Comirnaty		Comparación de grupos de edad	Comparación de grupos de vacuna ≥ 56 años de edad
	Entre 18 y 55 años de edad		56 años de edad y mayores		56 años de edad y mayores		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad/≥ 56 años de edad	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[j])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	–3,03 (–9,68, 3,63)[m]	26,77 (19,59, 33,95)[n]

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Nota: Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al momento inicial. Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera respuesta serológica un resultado del ensayo posterior a la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
b. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
c. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados y los IC correspondientes basados en el análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los términos del título inicial de anticuerpos neutralizantes (escala logarítmica) y del grupo de vacuna o del grupo de edad.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).
e. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67.
f. Se declara superioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 1.
g. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
h. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal previo a la vacunación y en el punto temporal para la recogida de muestras dado. Este valor es el denominador para el cálculo del porcentaje.
i. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
j. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
k. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
l. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por la categoría del título inicial de anticuerpos neutralizantes (< mediana, ≥ mediana) para la diferencia en las proporciones. La mediana de los títulos iniciales de anticuerpos neutralizantes se calculó en función de los datos agrupados de dos grupos de comparación.
m. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –10 %.
n. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –5 %.

Tabla 4. Media geométrica de los títulos – subgrupos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 del estudio 5 – antes y 1 mes después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) – participantes de 12 años de edad y mayores – con o sin evidencia de infección – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Entre 12 y 17 años de edad		Entre 18 y 55 años de edad		56 años de edad y mayores	
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	Prevacunación	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 mes	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	Prevacunación	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 mes	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.

b n = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.

c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.

d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4-5).

Comirnaty

El estudio 2 es un estudio de fase 1/2/3, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento para el observador, de selección de vacuna candidata, de búsqueda de dosis y de eficacia en participantes de 12 años de edad y mayores. La aleatorización se estratificó en función de la edad: de 12 a 15 años de edad, de 16 a 55 años de edad o de 56 años de edad y mayores, con un mínimo del 40 % de participantes en el grupo ≥ 56 años. En el estudio se excluyó a los participantes inmunocomprometidos y a aquellos que tenían un diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19. Se incluyó a participantes con enfermedad estable preexistente, definida como enfermedad que no requirió un cambio importante del tratamiento ni hospitalización por agravamiento de la enfermedad en las 6 semanas previas a la inclusión, así como a participantes con infección estable conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB).

Eficacia en participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis

En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 44 000 participantes para recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 aprobada inicialmente o del placebo. Los análisis de la eficacia incluyeron a participantes que recibieron su segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera dosis. La mayoría (93,1 %) de los receptores de la vacuna recibió la segunda dosis entre 19 días y 23 días después de la primera dosis. Está previsto realizar un seguimiento de los participantes durante un máximo de 24 meses después de la segunda dosis, para efectuar evaluaciones de la seguridad y eficacia frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 14 días antes y después de la administración de una vacuna antigripal para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 60 días antes o después de recibir

hemoderivados/productos plasmáticos o inmunoglobulinas hasta la conclusión del estudio para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19.

La población para el análisis del criterio principal de valoración de la eficacia incluyó a 36 621 participantes de 12 años de edad y mayores (18 242 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 18 379 en el grupo del placebo) sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis. Además, 134 participantes tenían entre 16 y 17 años de edad (66 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 68 en el grupo del placebo) y 1 616 participantes tenían 75 años de edad o más (804 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 812 en el grupo del placebo).

En el momento del análisis del criterio principal de valoración de la eficacia, los participantes habían sido objeto de seguimiento en busca de la aparición de COVID-19 sintomática durante un total de 2 214 personas-años para la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y durante un total de 2 222 personas-años en el grupo del placebo.

No se observaron diferencias clínicas significativas en la eficacia global de la vacuna en participantes que presentaban riesgo de COVID-19 grave, incluidos aquellos con 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave (p. ej., asma, índice de masa corporal [IMC] $\geq$ 30 kg/m^2, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

La información sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 5.

Tabla 5. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 18 198 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)[e]**
Todos los participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
De 16 a 64 años	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 años o más	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
De 65 a 74 años	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 años y mayores	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (–13,1; 100,0)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19. (*Definición de caso: [al menos 1 de] fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la última dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.

b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia. El IC no está ajustado en función de la multiplicidad.

La eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 % del 89,6 % al 97,6 %) en los participantes de 16 años de edad y mayores con o sin signos de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis de subgrupos del criterio principal de valoración de la eficacia mostraron estimaciones puntuales de la eficacia similares entre sexos, grupos étnicos y los participantes con enfermedades concomitantes asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Se realizaron análisis actualizados de eficacia con los casos adicionales de COVID-19 confirmados recogidos durante la fase de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento, que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población evaluable en cuanto a la eficacia.

La información actualizada sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2* antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) durante el período de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 20 998 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])
Todos los participantes[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años o más	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
De 65 a 74 años	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 años y mayores	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.
a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.

c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
f. Se incluyen los casos confirmados en participantes de entre 12 y 15 años de edad: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

En el análisis actualizado de la eficacia, la eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 91,1 % (IC del 95 % del 88,8 % al 93,0 %) durante el periodo en el que las variantes de Wuhan/silvestre y alfa eran las cepas circulantes predominantes en los participantes de la población evaluable en cuanto a la eficacia con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis actualizados de la eficacia por subgrupo mostraron estimaciones puntuales similares de la eficacia en los distintos sexos, grupos étnicos, regiones geográficas y participantes con enfermedades concomitantes y obesidad asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Eficacia frente a la COVID-19 grave
Los análisis actualizados de la eficacia de los criterios de valoración secundarios de la eficacia respaldaron el beneficio de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la COVID-19 grave.

A fecha de 13 de marzo de 2021, solo se presenta la eficacia de la vacuna frente a la COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 (tabla 7), ya que el número de casos de COVID-19 en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar en los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 tanto en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 como en el grupo del placebo.

Tabla 7. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 conforme a la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos* después de la primera dosis o a partir de 7 días después de la segunda dosis en el seguimiento controlado con placebo

	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])	**Placebo casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[c])**
Después de la primera dosis[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 días después de la segunda dosis[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).
* La FDA define COVID-19 grave como COVID-19 confirmada y presencia de al menos uno de los siguientes acontecimientos:

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardiaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno ≤ 93 % en el aire ambiente al nivel del mar, o cociente entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno < 300 mm Hg).
- Insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación con membrana extracorpórea [OMEC]).

- Evidencia de choque cardiocirculatorio (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mm Hg o necesidad de vasopresores).
- Disfunción renal, hepática o neurológica aguda grave.
- Ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- Muerte.

a. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
b. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
c. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
d. Eficacia evaluada en toda la población evaluable en cuanto a la eficacia disponible que recibió la primera dosis (población por intención de tratar modificada) que incluía a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio.
e. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es desde la primera dosis hasta el final del período de vigilancia.
f. Eficacia evaluada en la población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) que incluía a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio conforme a la aleatorización dentro del plazo predefinido y que no presentaban ninguna desviación importante del protocolo conforme al criterio del médico.
g. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

Eficacia e inmunogenicidad en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis inicial del estudio 2 en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (lo que representa una mediana de duración del seguimiento de > 2 meses después de la segunda dosis) sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 005 participantes que recibieron la vacuna y hubo 16 casos en los 978 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 75,3 al 100,0). En participantes con o sin evidencia de infección previa no hubo ningún caso en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 18 casos en los 1 110 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 78,1 al 100,0).

Se realizaron análisis de eficacia actualizados con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia actualizado del estudio 2 en adolescentes de 12 a 15 años de edad sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 057 participantes que recibieron la vacuna y hubo 28 casos en los 1 030 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 86,8 al 100,0) durante el periodo en el que la variante alfa era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 0 casos en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 30 casos en los 1 109 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 87,5 al 100,0).

En el estudio 2, se realizó un análisis de los títulos de neutralización del SARS-CoV-2 un mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis comparando la respuesta en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (n = 190) con la respuesta en participantes de entre 16 y 25 años de edad (n = 170).

La razón de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) de los títulos entre el grupo de entre 12 y 15 años de edad y el grupo de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,76, con un IC del 95 % bilateral de entre 1,47 y 2,10. Por consiguiente, se cumplió el criterio de no inferioridad de 1,5 veces, ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) fue > 0,67.

Eficacia e inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis
El estudio 3 es un estudio de fase 1/2/3 que consta de una parte de búsqueda de dosis de la vacuna sin enmascaramiento (fase 1) y de una parte de eficacia multicéntrica, multinacional, aleatorizada, controlada con un placebo salino y con enmascaramiento para el observador (fase 2/3) en el que se ha incluido a participantes de entre 5 y 11 años de edad. La mayoría (94,4 %) de los receptores de la vacuna aleatorizados recibieron la segunda dosis entre 19 y 23 días después de la primera dosis.

En la tabla 8 se presentan los resultados descriptivos de la eficacia de la vacuna en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2. No se observaron casos de COVID-19 ni en el grupo de la vacuna ni en el grupo del placebo en participantes con evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Tabla 8. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis: sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Fase 2/3 – Población de niños de entre 5 y 11 años de edad evaluable en cuanto a la eficacia

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 10 µg/dosis Nª = 1 305 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	**Placebo Nª = 663 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)**
Niños de entre 5 y 11 años de edad	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7, 98,3)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas incluían: fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del periodo de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

Se realizaron análisis de eficacia basados en hipótesis preespecificadas con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia del estudio 3 en niños de 5 a 11 años de edad sin evidencia de infección previa, hubo 10 casos en los 2 703 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 348 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 88,2 % (intervalo de confianza del 95 % del 76,2 al 94,7) durante el periodo en el que la variante delta era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 12 casos en los 3 018 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 511 participantes que

recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 85,7 % (intervalo de confianza del 95 % del 72,4 al 93,2).

En el estudio 3, un análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes demostró la eficacia mediante inmunogenicidad puente de las respuestas inmunitarias al comparar niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) de la parte de fase 2/3 del estudio 3 con participantes de entre 16 y 25 años de edad de la parte de fase 2/3 del estudio 2 que no tenían evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, ya que se cumplieron los criterios preespecificados de inmunogenicidad puente para la razón de la media geométrica (GMR) y la diferencia de respuesta serológica, definida la respuesta serológica como la consecución de una elevación de al menos 4 veces del NT50 frente al SARS-CoV-2 con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis).

La GMR del NT50 frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) en comparación con el valor en adultos jóvenes de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,04 (IC del 95 % bilateral: 0,93, 1,18). Entre los participantes sin evidencia previa de infección por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, el 99,2 % de los niños de entre 5 y 11 años de edad y el 99,2 % de los participantes de entre 16 y 25 años de edad presentaban una respuesta serológica 1 mes después de la segunda dosis. La diferencia en las proporciones de pacientes que presentaban una respuesta serológica entre los dos grupos de edad (niños y adultos jóvenes) fue del 0,0 % (IC del 95 % bilateral: –2,0 %, 2,2 %). Esta información se presenta en la tabla 9.

Tabla 9. Resumen de la razón de la media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 % y de la diferencia de los porcentajes de participantes con respuesta serológica – Comparación de niños de entre 5 y 11 años de edad (estudio 3) y participantes de entre 16 y 25 años de edad (estudio 2) – Participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la segunda dosis – Subgrupo de inmunogenicidad puente – Fase 2/3 – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

		Vacuna de ARNm frente a COVID-19		Entre 5 y 11 años/ entre 16 y 25 años	
		10 µg/dosis Entre 5 y 11 años Nª = 264	30 µg/dosis Entre 16 y 25 años Nª = 253		
	Punto temporal[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMR[d] (IC del 95 %[d])	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[e] (S/N)
Media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f] (GMT[c])	1 mes después de la segunda dosis	1 197,6 (1 106,1, 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5, 1 257,2)	1,04 (0,93, 1,18)	S
	Punto temporal[b]	n[g] (%) (IC del 95 %[h])	n[g] (%) (IC del 95 %[h])	Diferencia (%)[i] (IC del 95 %[j])	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[k] (S/N)
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f]	1 mes después de la segunda dosis	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (–2,0, 2,2)	S

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos.

Nota: Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (extracción de la muestra de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita de la primera dosis y 1 mes después de la segunda dosis, sin detección del SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal]) en las visitas de la primera y de la segunda dosis y con un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada con extracción de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

Nota: La respuesta serológica se define como la consecución de una elevación ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis). Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera una respuesta serológica un resultado del análisis tras la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. N = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis antes de la vacunación y 1 mes después de la segunda dosis. Estos valores también son los denominadores utilizados en los cálculos del porcentaje de las tasas de respuesta serológica.
b. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
e. Se declara inmunogenicidad puente basada en la GMT si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la GMR es superior a 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
f. El NT50 frente al SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa

USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.

g. n = número de participantes con respuesta serológica basada en el NT50 1 mes después de la segunda dosis.
h. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
i. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad).
j. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
k. Se declara inmunogenicidad puente basada en la tasa de respuesta serológica si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en la respuesta serológica es superior a –10,0 %.

Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo

Se administró una dosis de refuerzo de Comirnaty a 401 participantes seleccionados aleatoriamente en el estudio 3. La eficacia de una dosis de refuerzo en niños de entre 5 y 11 años de edad se deduce a partir de la inmunogenicidad. La inmunogenicidad en este caso se evaluó mediante el NT50 frente a la cepa de referencia del SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Los análisis del NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con los valores antes de la dosis de refuerzo demostraron un aumento sustancial de las GMT en niños de entre 5 y 11 años de edad que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis y de la dosis de refuerzo. Este análisis se resume en la tabla 10.

Tabla 10. Resumen de la media geométrica de los títulos – NT50 – Participantes sin evidencia de infección – Fase 2/3 – Conjunto de análisis de la inmunogenicidad – Entre 5 y 11 años de edad – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

	Punto temporal de obtención de muestras[a]		
Ensayo	**1 mes después de la dosis de refuerzo (n^b = 67)** **GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la segunda dosis (n^b = 96)** **GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la dosis de refuerzo/ 1 mes después de la segunda dosis** **GMR[d] (IC del 95 %[d])**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (1 mes después de la dosis de refuerzo menos 1 mes después de la segunda dosis) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Comirnaty en la población pediátrica en la prevención de COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Toxicidad general

Las ratas que recibieron Comirnaty por vía intramuscular (recibieron 3 dosis humanas completas una vez por semana, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal) mostraron cierto grado de edema y eritema en el lugar de inyección y un aumento del número de leucocitos (incluidos basófilos y eosinófilos) compatibles con una respuesta inflamatoria, así como vacuolización de los hepatocitos portales sin signos de lesión hepática. Todos los efectos fueron reversibles.

Genotoxicidad/carcinogenicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad. No se prevé que los componentes de la vacuna (lípidos y ARNm) tengan potencial genotóxico.

Toxicidad para la reproducción

Se investigó la toxicidad para la reproducción y el desarrollo en ratas en un estudio combinado de toxicidad para el desarrollo y fertilidad en el que se administró Comirnaty por vía intramuscular a ratas hembra antes del apareamiento y durante la gestación (recibieron 4 dosis humanas completas, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal, entre el día 21 antes del apareamiento y el día 20 de gestación). Se produjeron respuestas de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en las madres desde antes del apareamiento hasta el final del estudio el día 21 después del parto, así como en los fetos y las crías. No se observaron efectos relacionados con la vacuna en la fertilidad femenina, la gestación ni el desarrollo embriofetal o de las crías. No se dispone de datos de Comirnaty en relación con la transferencia placentaria de la vacuna o la excreción de la vacuna en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterol
Trometamol
Hidrocloruro de trometamol
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C.
La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

18 meses si se conserva a entre –90 °C y –60 °C.
Dentro del periodo de validez de 18 meses, los viales descongelados (previamente congelados) se pueden conservar a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas.

Procedimiento de descongelación
Viales monodosis
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales monodosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales multidosis
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales multidosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 6 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados)
Conservación y transporte durante 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 18 meses.

- Al pasar la vacuna a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, se debe anotar la fecha de caducidad actualizada en el embalaje exterior y la vacuna se debe usar o desechar antes de la fecha de caducidad actualizada. Se debe tachar la fecha de caducidad original.
- Si la vacuna se recibe a entre 2 °C y 8 °C, se debe conservar a entre 2 °C y 8 °C. Se debe haber actualizado la fecha de caducidad indicada en el embalaje exterior para reflejar la fecha de caducidad en condiciones de refrigeración y se debe haber tachado la fecha de caducidad original.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar.

Manejo de las desviaciones de la temperatura durante la conservación en condiciones de refrigeración

- Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre –2 °C y 2 °C durante el periodo de validez de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C, incluidas hasta 12 horas después de la primera punción.

Esta información tiene por finalidad guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

Viales abiertos

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 12 horas a entre 2 °C y 30 °C, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya los riesgos de contaminación microbiana, el producto se

debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Durante la conservación, reduzca al mínimo la exposición a la luz ambiente y evite la exposición directa a la luz del sol y a la luz ultravioleta.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y la primera apertura, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

La dispersión Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se suministra en un vial transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color azul con un precinto de aluminio.

Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.
Un vial multidosis (2,25 ml) contiene 6 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Tamaño del envase de viales monodosis: 10 viales.

Tamaño del envase de viales multidosis: 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color azul** y que el **nombre del producto es Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis dispersión inyectable** (niños de entre 5 y 11 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
  - Viales monodosis: un envase de 10 viales monodosis puede tardar 2 horas en descongelarse.
  - Viales multidosis: un envase de 10 viales multidosis puede tardar 6 horas en descongelarse.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Preparación de dosis de 0,3 ml

- Mezcle suavemente los viales invirtiéndolos diez veces antes de su uso. No los agite.
- Antes de mezclarla, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas de color entre blanco y blanquecino.
- Después de mezclarla, la vacuna debe tener el aspecto de una dispersión entre transparente y ligeramente opalescente sin partículas visibles. No utilice la vacuna si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo:
  - Viales monodosis
    - Extraiga una dosis única de 0,3 ml de vacuna.
    - Deseche el vial y el volumen sobrante.
  - Viales multidosis
    - Los viales multidosis contienen 6 dosis de 0,3 ml cada una.
    - Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
    - Extraiga 0,3 ml de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 para los niños de entre 5 y 11 años de edad.

  Para extraer 6 dosis de un mismo vial se deben **utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Anote la hora y la fecha apropiadas en el vial. Deseche la vacuna que no ha sido utilizada 12 horas después de la primera punción.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viales monodosis

EU/1/20/1528/015

Viales multidosis

EU/1/20/1528/016

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/diciembre/2020
Fecha de la última renovación: 10/octubre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Este medicamento es un vial multidosis con una cápsula de cierre de color granate y se debe diluir antes de su uso.

Un vial (0,4 ml) contiene 10 dosis de 0,2 ml tras la dilución, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Una dosis (0,2 ml) contiene 1,5 microgramos de tozinamerán y 1,5 microgramos de famtozinamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados, encapsulado en nanopartículas lipídicas).

El tozinamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (original). El famtozinamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (ómicron BA.4-5).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para dispersión inyectable (concentrado estéril).
La vacuna es una dispersión de color entre blanco y blanquecino (pH: 6,9-7,9).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad sin antecedentes de haber completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o de infección previa por el SARS-CoV-2
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos)/dosis se administra por vía intramuscular tras la dilución en una pauta primaria de 3 dosis (0,2 ml cada una). Se recomienda

administrar la segunda dosis 3 semanas después de la primera dosis seguida de una tercera dosis administrada al menos 8 semanas después de la segunda dosis (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Si un niño cumple 5 años de edad entre sus dosis de la pauta primaria, deberá completar la pauta primaria con el mismo nivel de dosis de 3 microgramos o 1,5/1,5 microgramos.

Lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad con antecedentes de haber completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o de infección previa por el SARS-CoV-2
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos)/dosis se administra por vía intramuscular tras la dilución como dosis única de 0,2 ml para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Personas gravemente inmunocomprometidas de entre 6 meses y 4 años de edad
Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas conforme a las recomendaciones nacionales (ver sección 4.4).

Intercambiabilidad
La pauta primaria puede consistir en cualquier vacuna Comirnaty previa o actual, sin superar el número total de dosis necesarias como pauta primaria. La pauta primaria solo se debe administrar una vez.

No se ha establecido la intercambiabilidad de Comirnaty con vacunas frente a COVID-19 de otros fabricantes.

Población pediátrica
Se dispone de formulaciones pediátricas para los niños de entre 5 y 11 años de edad. Para ver información detallada, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la vacuna en lactantes menores de 6 meses.

Forma de administración

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular tras la dilución (ver sección 6.6).

Tras la dilución, los viales de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 contienen 10 dosis de 0,2 ml de vacuna. Para extraer 10 dosis de un mismo vial, se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:

- Cada dosis debe contener 0,2 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,2 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

En lactantes de entre 6 y menos de 12 meses de edad, el lugar de inyección recomendado es la cara anterolateral del muslo. En personas de 1 año de edad y mayores, el lugar de inyección recomendado es la cara anterolateral del muslo o el músculo deltoides.

No inyecte la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o medicamento.

Para las precauciones que se deben tomar antes de administrar la vacuna, ver sección 4.4.

Para instrucciones sobre la descongelación, la manipulación y la eliminación de la vacuna, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

Hipersensibilidad y anafilaxia
Se han notificado eventos de anafilaxia. El tratamiento y la supervisión médica apropiados deben estar siempre fácilmente disponibles en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se debe administrar ninguna otra dosis de la vacuna a las personas que hayan experimentado anafilaxia después de una dosis previa de Comirnaty.

Miocarditis y pericarditis
Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty. Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes (ver sección 4.8). Los datos disponibles indican que la mayoría de los casos se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados (incluidos los padres o cuidadores) que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar directrices o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Reacciones relacionadas con ansiedad
Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés (por ejemplo, mareo, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardiaca, alteración de la presión arterial, parestesia, hipoestesia y sudoración), asociadas al propio proceso de vacunación. Las reacciones relacionadas con estrés son temporales y se resuelven de forma espontánea. Se debe indicar a las personas que notifiquen los síntomas al responsable de la vacunación para su evaluación. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Enfermedad concomitante
La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación
Como con otras inyecciones intramusculares, la vacuna se debe administrar con precaución en personas que estén recibiendo tratamiento anticoagulante o en aquellas que presenten trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Personas inmunocomprometidas
No se ha evaluado la eficacia ni la seguridad de la vacuna en personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

Duración de la protección
Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna
Como con cualquier vacuna, la vacunación con Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 7 días después de la vacunación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado la administración concomitante de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 con otras vacunas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable no está indicado en personas mayores de 5 años de edad.

Para información detallada sobre el uso en personas mayores de 5 años de edad, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de una dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se infiere a partir de los datos de seguridad de Comirnaty y de vacunas adaptadas a la variante ómicron.

Comirnaty

Lactantes de entre 6 y 23 meses de edad: después de 3 dosis

En un análisis del estudio 3 (fase 2/3), 2 176 lactantes (1 458 recibieron la vacuna Comirnaty 3 microgramos aprobada inicialmente y 718 recibieron un placebo) tenían entre 6 y 23 meses de edad. Según los datos del periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos de 28 de febrero de 2023, 720 lactantes de entre 6 y 23 meses de edad que recibieron una pauta primaria de 3 dosis (483 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 237 recibieron un placebo) han sido objeto de seguimiento durante una mediana de 1,7 meses después de la tercera dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes en lactantes de entre 6 y 23 meses de edad que recibieron alguna dosis de la pauta primaria fueron irritabilidad (> 60 %), somnolencia (> 40 %), disminución del apetito (> 30 %), dolor a la palpación en el lugar de inyección (> 20 %), enrojecimiento en el lugar de inyección y fiebre (> 10 %).

Niños de entre 2 y 4 años de edad: después de 3 dosis

En un análisis del estudio 3 (fase 2/3), 3 541 niños (2 368 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 1 173 recibieron un placebo) tenían entre 2 y 4 años de edad. Según los datos del periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos de 28 de febrero de 2023, 1 268 niños de entre 2 y 4 años de edad que recibieron una pauta primaria de 3 dosis (863 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 405 recibieron un placebo) han sido objeto de seguimiento durante una mediana de 2,2 meses después de la tercera dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 2 y 4 años de edad que recibieron alguna dosis de la pauta primaria fueron dolor en el lugar de inyección y fatiga (> 40 %), enrojecimiento en el lugar de inyección y fiebre (> 10 %).

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis

En el estudio 3, un total de 3 109 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 10 µg y un total de 1 538 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron un placebo. En el momento del análisis de la fase 2/3 del estudio 3 con los datos obtenidos hasta la fecha de corte de 20 de mayo de 2022, 2 206 niños (1 481 que recibieron Comirnaty 10 µg y 725 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis en el periodo de seguimiento ciego controlado con placebo. La evaluación de la seguridad en el estudio 3 está en curso.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en participantes de entre 5 y 11 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 30 %), enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (≥ 20 %), mialgia, escalofríos y diarrea (> 10 %).

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo

En un subgrupo del estudio 3, un total de 2 408 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty 10 microgramos al menos 5 meses (intervalo de entre 5,3 y 19,4 meses) después de completar la pauta primaria. El análisis del subgrupo del estudio 3 de fase 2/3 se basa en datos recopilados hasta la fecha de corte de 28 de febrero de 2023 (mediana del tiempo de seguimiento de 6,4 meses).

El perfil de seguridad global para la dosis de refuerzo fue similar al observado después de la pauta primaria. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad después de la dosis de refuerzo fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 30 %), cefalea (> 20 %), mialgia, escalofríos y enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %).

Adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis de seguimiento de seguridad a largo plazo en el estudio 2, 2 260 adolescentes (1 131 que recibieron Comirnaty y 1 129 que recibieron el placebo) tenían entre 12 y 15 años de edad. De ellos, 1 559 adolescentes (786 que recibieron Comirnaty y 773 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 90 %), fatiga y cefalea (> 70 %), mialgia y escalofríos (> 40 %), artralgia y fiebre (> 20 %).

Participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis
En el estudio 2, un total de 22 026 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 30 µg y un total de 22 021 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron un placebo (incluidos 138 y 145 adolescentes de 16 y 17 años de edad en los grupos de la vacuna y del placebo, respectivamente). Un total de 20 519 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron 2 dosis de Comirnaty.

En el momento del análisis del estudio 2 con fecha de corte de los datos de 13 de marzo de 2021 para el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de apertura del ciego del tratamiento de los participantes, un total de 25 651 (58,2 %) participantes (13 031 que recibieron Comirnaty y 12 620 que recibieron el placebo) de 16 años de edad y mayores habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis. Esto incluía un total de 15 111 participantes (7 704 que recibieron Comirnaty y 7 407 que recibieron el placebo) de entre 16 y 55 años de edad y un total de 10 540 participantes (5 327 que recibieron Comirnaty y 5 213 que recibieron el placebo) de 56 años de edad y mayores.

Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 50 %), mialgia (> 40 %), escalofríos (> 30 %), artralgia (> 20 %) y fiebre e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %), y generalmente fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en un plazo de pocos días después de la vacunación. Una edad mayor se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactogenicidad.

El perfil de seguridad en 545 participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron Comirnaty, que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, fue similar al observado en la población general.

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
Un subgrupo de los participantes de 306 adultos de entre 18 y 55 años de edad en la fase 2/3 del estudio 2 que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 6 meses (intervalo de entre 4,8 y 8,0 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 8,3 meses (intervalo de entre 1,1 y 8,5 meses) y 301 participantes habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 6 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (22 de noviembre de 2021).

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo fue similar al observado después de 2 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de entre 18 y 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 30 %), escalofríos y artralgia (> 20 %).

En el estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo, los participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (5 081 participantes) o placebo (5 044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de Comirnaty. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una

mediana de tiempo de seguimiento de 2,8 meses (intervalo de entre 0,3 y 7,5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos (8 de febrero de 2022). De ellos, 1.281 participantes (895 que recibieron Comirnaty y 386 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo de Comirnaty. No se identificaron nuevas reacciones adversas a Comirnaty.

Un subgrupo de los participantes en la fase 2/3 del estudio 2 de 825 adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 11,2 meses (intervalo de entre 6,3 y 20,1 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 9,5 meses (intervalo de entre 1,5 y 10,7 meses) conforme a los datos obtenidos hasta la fecha de corte de los datos (3 de noviembre de 2022). No se identificó ninguna reacción adversa nueva de Comirnaty.

Dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19
En 5 estudios independientes sobre el uso de una dosis de refuerzo de Comirnaty en personas que habían completado la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) no se identificaron nuevos problemas de seguridad (ver sección 5.1).

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Lactantes de entre 6 y 23 meses de edad: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 6 (fase 3), 39 participantes de entre 6 y 23 meses de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos) entre 2,1 y 8,6 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,7 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de entre 6 y 23 meses de edad fueron irritabilidad (> 20 %), disminución del apetito (> 10 %) y somnolencia (> 10 %).

Niños de entre 2 y 4 años de edad: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 6 (fase 3), 124 participantes de entre 2 y 4 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos) entre 2,2 y 8,6 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,8 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de entre 2 y 4 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 30 %) y fatiga (> 20 %).

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 6 (fase 3), 113 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos) entre 2,6 y 8,5 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,6 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en

participantes de entre 5 y 11 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 40 %), cefalea (> 20 %) y mialgia (> 10 %).

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 5 (fase 2/3), 107 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 313 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 306 participantes de 56 años de edad y mayores que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos) entre 5,4 y 16,9 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,5 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 12 años de edad y mayores fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 20 %), escalofríos (> 10 %) y artralgia (> 10 %).

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos de Comirnaty y Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización en personas de 6 meses de edad y mayores

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos se presentan a continuación conforme a las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos clínicos de Comirnaty y Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 6 meses de edad y mayores

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfadenopatía[a]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema[i], prurito, urticaria, angioedema[b])
	No conocida	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad[k]
	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea; somnolencia[k]
	Poco frecuentes	Mareo[d]; letargia
	Raros	Parálisis facial periférica aguda[c]
	No conocida	Parestesia[d]; hipoestesia[d]
Trastornos cardiacos	Muy raros	Miocarditis[d]; pericarditis[d]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea[d]
	Frecuentes	Náuseas; vómitos[d]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hiperhidrosis; sudoración nocturna
	No conocida	Eritema multiforme[d]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia; mialgia
	Poco frecuentes	Dolor en la extremidad[e]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Hemorragia menstrual abundante[l]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección; dolor a la palpación en el lugar de inyección[k]

		fatiga; escalofríos; fiebre[f]; hinchazón en el lugar de inyección
	Frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de inyección[h]
	Poco frecuentes	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección
	No conocida	Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna[d]; hinchazón facial[g]

a. En participantes de 5 años de edad y mayores, se notificó una frecuencia más alta de linfadenopatía después de una dosis de refuerzo (≤ 2,8 %) que después de dosis primarias (≤ 0,9 %) de la vacuna.
b. La categoría de frecuencia para el angioedema fue raras.
c. Durante el periodo de seguimiento de la seguridad del ensayo clínico hasta el 14 de noviembre de 2020, cuatro participantes del grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 notificaron parálisis facial periférica aguda. La aparición de parálisis facial tuvo lugar el día 37 después de la primera dosis (el participante no recibió la segunda dosis) y los días 3, 9 y 48 después de la segunda dosis. No se notificaron casos de parálisis facial periférica aguda en el grupo del placebo.
d. Reacción adversa determinada después de la autorización.
e. Hace referencia al brazo vacunado.
f. Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
g. Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
h. El enrojecimiento en el lugar de inyección se produjo con una frecuencia mayor (muy frecuente) en participantes de entre 6 meses y 11 años de edad.
i. La categoría de frecuencia para el exantema fue frecuentes en los participantes de entre 6 y 23 meses de edad.
j. La categoría de frecuencia para la disminución del apetito fue muy frecuentes en los participantes de entre 6 y 23 meses de edad.
k. La irritabilidad, el dolor a la palpación en el lugar de inyección y la somnolencia corresponden a participantes de entre 6 y 23 meses de edad.
l. La mayoría de los casos no parecían ser graves y eran de carácter temporal.

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis y pericarditis
El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Comirnaty es más alto en los varones jóvenes (ver sección 4.4).

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Comirnaty. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 0,265 (IC del 95 % de 0,255 a 0,275) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días tras la segunda dosis, hubo 0,56 (IC del 95 % de 0,37 a 0,74) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas.

Datos limitados indican que el riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty en niños de entre 5 y 11 años de edad parece ser menor que entre los 12 y los 17 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se dispone de datos de sobredosis de 52 participantes en estudio incluidos en el ensayo clínico que, debido a un error en la dilución, recibieron 58 microgramos de Comirnaty. Los receptores de la vacuna no comunicaron un aumento de la reactogenicidad ni de las reacciones adversas.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar las funciones vitales y un posible tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas virales, código ATC: J07BN01

Mecanismo de acción

El ARN mensajero con nucleósidos modificados presente en Comirnaty está formulado en nanopartículas lipídicas, que posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped para dirigir la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2. El ARNm codifica una proteína S anclada a la membrana y de longitud completa con dos mutaciones puntuales en la hélice central. La mutación de estos dos aminoácidos a prolina bloquea la proteína S en una conformación prefusión preferida desde el punto de vista antigénico. La vacuna genera respuestas tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular contra el antígeno de la espícula (S), que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19.

Eficacia

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Inmunogenicidad en lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un análisis de un subgrupo del estudio 6, 60 participantes de entre 6 meses y 4 años de edad recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos) después de recibir 3 dosis previas de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión. Los resultados incluyen los datos de inmunogenicidad de un subgrupo de comparación de participantes de entre 6 meses y 4 años de edad del estudio 3 que recibieron 3 dosis de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión.

Un mes después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis), una dosis de refuerzo con Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos) dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la variante ómicron BA.4-5 más altos (independientemente de la situación inicial respecto del SARS-CoV-2) en comparación con los títulos del grupo de comparación que recibió 3 dosis de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos) también dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la cepa de referencia similares a los títulos observados en el grupo de comparación.

En la tabla 2 se presentan los resultados de inmunogenicidad de la vacuna después de una dosis de refuerzo en participantes de entre 6 meses y 4 años de edad.

Tabla 2. Media geométrica de los títulos – subgrupo del estudio 6 – participantes con o sin evidencia de infección – entre 6 meses y 4 años de edad – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Grupo de edad	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Grupo de vacuna (conforme a la asignación/aleatorización)			
			Estudio 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 microgramos Cuarta dosis y 1 mes después de la cuarta dosis		Estudio 3 Comirnaty 3 microgramos Tercera dosis y 1 mes después de la tercera dosis	
			n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	Entre 6 meses y 4 años	Prevacunación	54	192,5 (120,4, 307,8)	54	70,5 (51,1, 97,2)
		1 mes	58	1 695,2 (1 151,8, 2 494,9)	54	607,9 (431,1, 857,2)
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	Entre 6 meses y 4 años	Prevacunación	57	2 678,1 (1 913,0, 3 749,2)	53	776,8 (536,4, 1 125,0)
		1 mes	58	9 733,0 (7 708,2, 12 289,6)	53	9 057,3 (7 223,4, 11 356,8)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal de obtención de muestras dado.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).

Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un análisis de un subgrupo del estudio 6, 103 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían recibido previamente una pauta primaria de 2 dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Los resultados incluyen los datos de inmunogenicidad de un subgrupo de comparación de participantes de entre 5 y 11 años de edad del estudio 3 que recibieron 3 dosis de Comirnaty. En los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una cuarta dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una tercera dosis de Comirnaty, el 57,3 % y el 58,4 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

La respuesta inmunitaria 1 mes después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la variante ómicron BA.4/BA.5 generalmente similares a los títulos observados en el grupo de comparación que recibió 3 dosis de Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 también dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la cepa de referencia similares a los títulos observados en el grupo de comparación.

En la tabla 3 se presentan los resultados de inmunogenicidad de la vacuna después de una dosis de refuerzo en participantes de entre 5 y 11 años de edad.

Tabla 3. Estudio 6 – Razón de la media geométrica y media geométrica de los títulos – participantes con o sin evidencia de infección – entre 5 y 11 años de edad – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Grupo de vacuna (conforme a la asignación/aleatorización)				
		Estudio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgramos Cuarta dosis y 1 mes después de la cuarta dosis		Estudio 3 Comirnaty 10 microgramos Tercera dosis y 1 mes después de la tercera dosis		Estudio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgramos
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMR[d] (IC del 95 %[d])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[e]	Prevacunación	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 mes	102	2 189,9 (1 742,8, 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8, 1 651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Cepa de referencia - NT50 (título)[e]	Prevacunación	102	2 904,0 (2 372,6, 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7, 1 658,2)	-
	1 mes	102	8 245,9 (7 108,9, 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5, 8 267,8)	-

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el ensayo especificado en el punto temporal de obtención de muestras dado.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados del ensayo y los IC correspondientes basados en el análisis de los resultados del ensayo transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente iniciales, la situación de infección posinicial y el grupo de vacuna como covariables.
e. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).

Inmunogenicidad en participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)

En un análisis de un subgrupo del estudio 5, 105 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 297 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 286 participantes de 56 años de edad y mayores que habían recibido previamente una pauta primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. En participantes de entre 12 y 17 años de edad, de entre 18 y 55 años de edad y de 56 años de edad y mayores, el 75,2 %, el 71,7 % y el 61,5 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

Los análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente a la variante ómicron BA.4-5 y frente a la cepa de referencia en participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 en comparación con un subgrupo de participantes del estudio 4 que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty mostraron superioridad de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre Comirnaty basada en la razón de la media geométrica (GMR), no inferioridad basada en la diferencia en las tasas de respuesta serológica con respecto a la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 y no inferioridad de la respuesta inmunitaria frente a la cepa de referencia basada en la GMR (tabla 4).

Los análisis de NT50 frente a la variante ómicron BA.4/BA.5 en participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 mostraron no inferioridad de la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 en los participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con los participantes de 56 años de edad y mayores basada tanto en la GMR como en la diferencia en las tasas de respuesta serológica (tabla 4).

En el estudio también se evaluó el nivel de NT50 frente a la variante ómicron BA.4-5 del SARS-CoV-2 y frente a la cepa de referencia antes de la vacunación y 1 mes después de la vacunación en participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) (tabla 5).

Tabla 4. GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 y diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 y Comirnaty en un subgrupo del estudio 4 – participantes con o sin evidencia de infección por el SARS-CoV-2 – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Estudio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad /≥ 56 años de edad**	**≥ 56 años de edad Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16)[e]	2,91 (2,45, 3,44)[f]
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56)[g]
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna ≥ 56 años de edad**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad/≥ 56 años de edad**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[j])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	–3,03 (–9,68, 3,63)[m]	26,77 (19,59, 33,95)[n]

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Nota: Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al momento inicial. Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera respuesta serológica un resultado del ensayo posterior a la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
b. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
c. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados y los IC correspondientes basados en el análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los términos del título inicial de anticuerpos neutralizantes (escala logarítmica) y del grupo de vacuna o del grupo de edad.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).
e. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67.
f. Se declara superioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 1.
g. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
h. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal previo a la vacunación y en el punto temporal para la recogida de muestras dado. Este valor es el denominador para el cálculo del porcentaje.
i. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
j. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
k. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
l. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por la categoría del título inicial de anticuerpos neutralizantes (< mediana, ≥ mediana) para la diferencia en las proporciones. La mediana de los títulos iniciales de anticuerpos neutralizantes se calculó en función de los datos agrupados de dos grupos de comparación.
m. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –10 %.
n. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –5 %.

Tabla 5. Media geométrica de los títulos – subgrupos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 del estudio 5 – antes y 1 mes después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) – participantes de 12 años de edad y mayores – con o sin evidencia de infección – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Entre 12 y 17 años de edad		Entre 18 y 55 años de edad		56 años de edad y mayores	
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	Prevacunación	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 mes	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	Prevacunación	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 mes	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.

b n = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.

c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.

d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4-5).

Comirnaty

El estudio 2 es un estudio de fase 1/2/3, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento para el observador, de selección de vacuna candidata, de búsqueda de dosis y de eficacia en participantes de 12 años de edad y mayores. La aleatorización se estratificó en función de la edad: de 12 a 15 años de edad, de 16 a 55 años de edad o de 56 años de edad y mayores, con un mínimo del 40 % de participantes en el grupo ≥ 56 años. En el estudio se excluyó a los participantes inmunocomprometidos y a aquellos que tenían un diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19. Se incluyó a participantes con enfermedad estable preexistente, definida como enfermedad que no requirió un cambio importante del tratamiento ni hospitalización por agravamiento de la enfermedad en las 6 semanas previas a la inclusión, así como a participantes con infección estable conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB).

Eficacia en participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis

En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 44 000 participantes para recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 aprobada inicialmente o del placebo. Los análisis de la eficacia incluyeron a participantes que recibieron su segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera dosis. La mayoría (93,1 %) de los receptores de la vacuna recibió la segunda dosis entre 19 días y 23 días después de la primera dosis. Está previsto realizar un seguimiento de los participantes durante un máximo de 24 meses después de la segunda dosis, para efectuar evaluaciones de la seguridad y eficacia frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 14 días antes y después de la administración de una vacuna antigripal para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 60 días antes o después de recibir

hemoderivados/productos plasmáticos o inmunoglobulinas hasta la conclusión del estudio para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19.

La población para el análisis del criterio principal de valoración de la eficacia incluyó a 36 621 participantes de 12 años de edad y mayores (18 242 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 18 379 en el grupo del placebo) sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis. Además, 134 participantes tenían entre 16 y 17 años de edad (66 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 68 en el grupo del placebo) y 1 616 participantes tenían 75 años de edad o más (804 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 812 en el grupo del placebo).

En el momento del análisis del criterio principal de valoración de la eficacia, los participantes habían sido objeto de seguimiento en busca de la aparición de COVID-19 sintomática durante un total de 2 214 personas-años para la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y durante un total de 2 222 personas-años en el grupo del placebo.

No se observaron diferencias clínicas significativas en la eficacia global de la vacuna en participantes que presentaban riesgo de COVID-19 grave, incluidos aquellos con 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave (p. ej., asma, índice de masa corporal [IMC] $\geq$ 30 kg/m^2, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

La información sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 18 198 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)[e]**
Todos los participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
De 16 a 64 años	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 años o más	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
De 65 a 74 años	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 años y mayores	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (–13,1; 100,0)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19. (*Definición de caso: [al menos 1 de] fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la última dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.

b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia. El IC no está ajustado en función de la multiplicidad.

La eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 % del 89,6 % al 97,6 %) en los participantes de 16 años de edad y mayores con o sin signos de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis de subgrupos del criterio principal de valoración de la eficacia mostraron estimaciones puntuales de la eficacia similares entre sexos, grupos étnicos y los participantes con enfermedades concomitantes asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Se realizaron análisis actualizados de eficacia con los casos adicionales de COVID-19 confirmados recogidos durante la fase de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento, que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población evaluable en cuanto a la eficacia.

La información actualizada sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 7.

Tabla 7. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2* antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) durante el período de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 20 998 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])
Todos los participantes[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años o más	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
De 65 a 74 años	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 años y mayores	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.
a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.

c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
f. Se incluyen los casos confirmados en participantes de entre 12 y 15 años de edad: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

En el análisis actualizado de la eficacia, la eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 91,1 % (IC del 95 % del 88,8 % al 93,0 %) durante el periodo en el que las variantes de Wuhan/silvestre y alfa eran las cepas circulantes predominantes en los participantes de la población evaluable en cuanto a la eficacia con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis actualizados de la eficacia por subgrupo mostraron estimaciones puntuales similares de la eficacia en los distintos sexos, grupos étnicos, regiones geográficas y participantes con enfermedades concomitantes y obesidad asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Eficacia frente a la COVID-19 grave
Los análisis actualizados de la eficacia de los criterios de valoración secundarios de la eficacia respaldaron el beneficio de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la COVID-19 grave.

A fecha de 13 de marzo de 2021, solo se presenta la eficacia de la vacuna frente a la COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 (tabla 8), ya que el número de casos de COVID-19 en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar en los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 tanto en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 como en el grupo del placebo.

Tabla 8. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 conforme a la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos* después de la primera dosis o a partir de 7 días después de la segunda dosis en el seguimiento controlado con placebo

	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])	**Placebo casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[c])**
Después de la primera dosis[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 días después de la segunda dosis[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).
* La FDA define COVID-19 grave como COVID-19 confirmada y presencia de al menos uno de los siguientes acontecimientos:

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardiaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno ≤ 93 % en el aire ambiente al nivel del mar, o cociente entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno < 300 mm Hg).
- Insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación con membrana extracorpórea [OMEC]).

- Evidencia de choque cardiocirculatorio (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mm Hg o necesidad de vasopresores).
- Disfunción renal, hepática o neurológica aguda grave.
- Ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- Muerte.

a. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
b. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
c. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
d. Eficacia evaluada en toda la población evaluable en cuanto a la eficacia disponible que recibió la primera dosis (población por intención de tratar modificada) que incluía a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio.
e. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es desde la primera dosis hasta el final del período de vigilancia.
f. Eficacia evaluada en la población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) que incluía a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio conforme a la aleatorización dentro del plazo predefinido y que no presentaban ninguna desviación importante del protocolo conforme al criterio del médico.
g. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

Eficacia e inmunogenicidad en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis inicial del estudio 2 en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (lo que representa una mediana de duración del seguimiento de > 2 meses después de la segunda dosis) sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 005 participantes que recibieron la vacuna y hubo 16 casos en los 978 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 75,3 al 100,0). En participantes con o sin evidencia de infección previa no hubo ningún caso en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 18 casos en los 1 110 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 78,1 al 100,0).

Se realizaron análisis de eficacia actualizados con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia actualizado del estudio 2 en adolescentes de 12 a 15 años de edad sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 057 participantes que recibieron la vacuna y hubo 28 casos en los 1 030 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 86,8 al 100,0) durante el periodo en el que la variante alfa era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 0 casos en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 30 casos en los 1 109 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 87,5 al 100,0).

En el estudio 2, se realizó un análisis de los títulos de neutralización del SARS-CoV-2 un mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis comparando la respuesta en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (n = 190) con la respuesta en participantes de entre 16 y 25 años de edad (n = 170).

La razón de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) de los títulos entre el grupo de entre 12 y 15 años de edad y el grupo de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,76, con un IC del 95 % bilateral de entre 1,47 y 2,10. Por consiguiente, se cumplió el criterio de no inferioridad de 1,5 veces, ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) fue > 0,67.

Eficacia e inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis
El estudio 3 es un estudio de fase 1/2/3 que consta de una parte de búsqueda de dosis de la vacuna sin enmascaramiento (fase 1) y de una parte de eficacia multicéntrica, multinacional, aleatorizada, controlada con un placebo salino y con enmascaramiento para el observador (fase 2/3) en el que se ha incluido a participantes de entre 5 y 11 años de edad. La mayoría (94,4 %) de los receptores de la vacuna aleatorizados recibieron la segunda dosis entre 19 y 23 días después de la primera dosis.

En la tabla 9 se presentan los resultados descriptivos iniciales de la eficacia de la vacuna en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2. No se observaron casos de COVID-19 ni en el grupo de la vacuna ni en el grupo del placebo en participantes con evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Tabla 9. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis: sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Fase 2/3 – Población de niños de entre 5 y 11 años de edad evaluable en cuanto a la eficacia

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 10 µg/dosis Na = 1 305 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	**Placebo Na = 663 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)**
Niños de entre 5 y 11 años de edad	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7, 98,3)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas incluían: fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del periodo de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

Se realizaron análisis de eficacia basados en hipótesis preespecificadas con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia del estudio 3 en niños de 5 a 11 años de edad sin evidencia de infección previa, hubo 10 casos en los 2 703 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 348 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 88,2 % (intervalo de confianza del 95 % del 76,2 al 94,7) durante el periodo en el que la variante delta era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 12 casos

en los 3 018 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 511 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 85,7 % (intervalo de confianza del 95 % del 72,4 al 93,2).

En el estudio 3, un análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes demostró la eficacia mediante inmunogenicidad puente de las respuestas inmunitarias al comparar niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) de la parte de fase 2/3 del estudio 3 con participantes de entre 16 y 25 años de edad de la parte de fase 2/3 del estudio 2 que no tenían evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, ya que se cumplieron los criterios preespecificados de inmunogenicidad puente para la razón de la media geométrica (GMR) y la diferencia de respuesta serológica, definida la respuesta serológica como la consecución de una elevación de al menos 4 veces del NT50 frente al SARS-CoV-2 con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis).

La GMR del NT50 frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) en comparación con el valor en adultos jóvenes de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,04 (IC del 95 % bilateral: 0,93, 1,18). Entre los participantes sin evidencia previa de infección por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, el 99,2 % de los niños de entre 5 y 11 años de edad y el 99,2 % de los participantes de entre 16 y 25 años de edad presentaban una respuesta serológica 1 mes después de la segunda dosis. La diferencia en las proporciones de pacientes que presentaban una respuesta serológica entre los dos grupos de edad (niños y adultos jóvenes) fue del 0,0 % (IC del 95 % bilateral: –2,0 %, 2,2 %). Esta información se presenta en la tabla 10.

Tabla 10. Resumen de la razón de la media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 % y de la diferencia de los porcentajes de participantes con respuesta serológica – Comparación de niños de entre 5 y 11 años de edad (estudio 3) y participantes de entre 16 y 25 años de edad (estudio 2) – Participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la segunda dosis – Subgrupo de inmunogenicidad puente – Fase 2/3 – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

		Vacuna de ARNm frente a COVID-19		Entre 5 y 11 años/ entre 16 y 25 años	
		10 µg/dosis Entre 5 y 11 años N[a] = 264	30 µg/dosis Entre 16 y 25 años N[a] = 253		
	Punto temporal[b]	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**GMR[d] (IC del 95 %[d])**	**Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[e] (S/N)**
Media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f] (GMT[c])	1 mes después de la segunda dosis	1 197,6 (1 106,1, 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5, 1 257,2)	1,04 (0,93, 1,18)	S
	Punto temporal[b]	**n[g] (%) (IC del 95 %[h])**	**n[g] (%) (IC del 95 %[h])**	**Diferencia (%)[i] (IC del 95 %[j])**	**Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[k] (S/N)**
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f]	1 mes después de la segunda dosis	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (–2,0, 2,2)	S

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos.

Nota: Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (extracción de la muestra de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita de la primera dosis y 1 mes después de la segunda dosis, sin detección del SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal]) en las visitas de la primera y de la segunda dosis y con un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada con extracción de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

Nota: La respuesta serológica se define como la consecución de una elevación ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis). Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera una respuesta serológica un resultado del análisis tras la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. N = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis antes de la vacunación y 1 mes después de la segunda dosis. Estos valores también son los denominadores utilizados en los cálculos del porcentaje de las tasas de respuesta serológica.
b. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
e. Se declara inmunogenicidad puente basada en la GMT si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la GMR es superior a 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
f. El NT50 frente al SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa

USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.

g. n = número de participantes con respuesta serológica basada en el NT50 1 mes después de la segunda dosis.
h. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
i. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad).
j. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
k. Se declara inmunogenicidad puente basada en la tasa de respuesta serológica si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en la respuesta serológica es superior a –10,0 %.

Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo

Se administró una dosis de refuerzo de Comirnaty a 401 participantes seleccionados aleatoriamente en el estudio 3. La eficacia de una dosis de refuerzo en niños de entre 5 y 11 años de edad se deduce a partir de la inmunogenicidad. La inmunogenicidad en este caso se evaluó mediante el NT50 frente a la cepa de referencia del SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Los análisis del NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con los valores antes de la dosis de refuerzo demostraron un aumento sustancial de las GMT en niños de entre 5 y 11 años de edad que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis y de la dosis de refuerzo. Este análisis se resume en la tabla 11.

Tabla 11. Resumen de la media geométrica de los títulos – NT50 – Participantes sin evidencia de infección – Fase 2/3 – Conjunto de análisis de la inmunogenicidad – Entre 5 y 11 años de edad – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

	Punto temporal de obtención de muestras[a]		
Ensayo	**1 mes después de la dosis de refuerzo (n^b = 67)** **GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la segunda dosis (n^b = 96)** **GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la dosis de refuerzo/ 1 mes después de la segunda dosis** **GMR[d] (IC del 95 %[d])**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (1 mes después de la dosis de refuerzo menos 1 mes después de la segunda dosis) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).

Eficacia e inmunogenicidad de una pauta primaria de 3 dosis en lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad

El análisis de la eficacia del estudio 3 se realizó en la población combinada de participantes de entre 6 meses y 4 años de edad basado en casos confirmados entre 873 participantes en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 381 participantes en el grupo del placebo (razón de aleatorización de 2:1) que recibieron las 3 dosis de la intervención del estudio durante el periodo de seguimiento con enmascaramiento cuando la variante ómicron del SARS-CoV-2 (BA.2) era la variante predominante en circulación (fecha de corte de los datos de 17 de junio de 2022).

Los resultados de eficacia de la vacuna después de la tercera dosis en participantes de entre 6 meses y 4 años de edad se presentan en la tabla 12.

Tabla 12. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la tercera dosis –Periodo de seguimiento con enmascaramiento – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la tercera dosis – Fase 2/3 – Entre 6 meses y 4 años de edad – Población evaluable en cuanto a la eficacia (tercera dosis)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la tercera dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 3 µg/dosis Nª = 873 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo Nª = 381 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])**
De 6 meses a 4 años[e]	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8, 87,6)
De 2 a 4 años	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6, 89,4)
De 6 a 23 meses	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7, 94,7)

Abreviaturas: SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

* Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la tercera dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en las visitas de la primera dosis, 1 mes después de la segunda dosis [si está disponible] y la tercera dosis [si está disponible] y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas del estudio de la primera, la segunda y la tercera dosis y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN [hisopo nasal] en cualquier visita no programada antes de 7 días después de recibir la tercera dosis) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la tercera dosis hasta el final del periodo de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral del 95 % de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.

La eficacia de la vacuna en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar a la observada en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2.

Se cumplieron los criterios de COVID-19 grave (descritos en el protocolo, basados en la definición de la FDA y modificados para niños) en 12 casos (8 con la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 4 con el placebo) entre los participantes de entre 6 meses y 4 años de edad. Entre los participantes de entre 6 y 23 meses de edad, se cumplieron los criterios de COVID-19 grave en 3 casos (2 con la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 1 con el placebo).

Se han realizado análisis de inmunogenicidad en el subgrupo de inmunogenicidad puente de 82 participantes del estudio 3 de entre 6 y 23 meses de edad y 143 participantes del estudio 3 de entre 2 y 4 años de edad sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la tercera dosis basados en una fecha de corte de los datos de 29 de abril de 2022.

Se compararon los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 entre un subgrupo de inmunogenicidad de participantes de fase 2/3 de entre 6 y 23 meses de edad y de entre 2 y 4 años de edad del estudio 3 1 mes después de la pauta primaria de tres dosis y un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes de fase 2/3 del estudio 2 de entre 16 y 25 años de edad 1 mes después de la pauta primaria de dos dosis, utilizando un ensayo de microneutralización frente a la cepa de referencia (USA_WA1/2020).

Los análisis principales de inmunogenicidad puente compararon la media geométrica de los títulos (utilizando una razón de la media geométrica [GMR]) y las tasas de respuesta serológica (definida como la consecución de al menos un aumento por un factor de cuatro en el NT50 frente al SARS-CoV-2 con respecto a antes de la primera dosis) en la población evaluable en cuanto a inmunogenicidad de participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la tercera dosis en participantes de entre 6 y 23 meses de edad y de entre 2 y 4 años de edad y hasta 1 mes después de la segunda dosis en participantes de entre 16 y 25 años de edad. Se cumplieron los criterios preespecificados de inmunogenicidad puente para la GMR y para la diferencia en la respuesta serológica en ambos grupos de edad (tabla 13).

Tabla 13. GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 y diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación – Subgrupo de inmunogenicidad puente – Participantes de entre 6 meses y 4 años de edad (estudio 3) 1 mes después de la tercera dosis y participantes de entre 16 y 25 años de edad (estudio 2) 1 mes después de la segunda dosis – Sin evidencia de infección por el SARS-CoV-2 – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad puente

GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación							
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)[e]							
Edad	**N[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b]) (1 mes después de la tercera dosis)**	**Edad**	**N[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b]) (1 mes después de la segunda dosis)**	**Edad**	**GMR[c,d] (IC del 95 %)**
De 2 a 4 años	143	1 535,2 (1 388,2, 1 697,8)	De 16 a 25 años	170	1 180,0 (1 066,6, 1 305,4)	De 2 a 4 años/De 16 a 25 años	1,30 (1,13, 1,50)
De 6 a 23 meses	82	1 406,5 (1 211,3, 1 633,1)	De 16 a 25 años	170	1 180,0 (1 066,6, 1 305,4)	De 6 a 23 meses/De 16 a 25 años	1,19 (1,00, 1,42)
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación							
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)[e]							
Edad	**N[a]**	**n[f] (%) (IC del 95 %[g]) (1 mes después de la tercera dosis)**	**Edad**	**N[a]**	**n[f] (%) (IC del 95 %[g]) (1 mes después de la segunda dosis)**	**Edad**	**Porcentaje de diferencia en las tasas de respuesta serológica[h] (IC del 95 %[i])[j]**
De 2 a 4 años	141	141(100,0) (97,4, 100,0)	De 16 a 25 años	170	168 (98,8) (95,8, 99,9)	De 2 a 4 años/De 16 a 25 años	1,2 (1,5, 4,2)
De 6 a 23 meses	80	80 (100,0) (95,5, 100,0)	De 16 a 25 años	170	168 (98,8) (95,8, 99,9)	De 6 a 23 meses/De 16 a 25 años	1,2 (3,4, 4,2)

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

Nota: Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (extracción de la muestra de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis [estudio 2] o 1 mes después de la tercera dosis [estudio 3]) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en las visitas de la primera dosis, de la tercera dosis [estudio 3] y 1 mes después de la segunda dosis [estudio 2] o 1 mes después de la tercera dosis [estudio 3], sin detección del SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas del estudio de la primera, de la segunda y de la tercera dosis [estudio 3] y con un resultado negativo mediante TAAN [hisopo nasal] en cualquier visita no programada con extracción de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis [estudio 2] o 1 mes después de la tercera dosis [estudio 3]) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

Nota: La respuesta serológica se define como la consecución de una elevación ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis). Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera una respuesta serológica un resultado del análisis tras la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. N = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados para las GMT y número de participantes

con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado en el momento inicial y a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados para las tasas de respuesta serológica.

b. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
c. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (grupo de menor edad menos grupo de entre 16 y 25 años de edad) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
d. Para cada grupo de menor edad (de 2 a 4 años, de 6 a 23 meses), se declara inmunogenicidad puente basada en la GMR si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la razón GMR es superior a 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
e. El NT50 frente al SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.
f. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados.
g. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
h. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (grupo de menor edad menos grupo de entre 16 y 25 años de edad).
i. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
j. Para cada grupo de menor edad (de 2 a 4 años, de 6 a 23 meses), se declara inmunogenicidad puente basada en la tasa de respuesta serológica si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la diferencia de las proporciones es superior a –10,0 % siempre que se cumplan los criterios de inmunogenicidad puente basados en la GMR.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Comirnaty en la población pediátrica en la prevención de COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Toxicidad general

Las ratas que recibieron Comirnaty por vía intramuscular (recibieron 3 dosis humanas completas una vez por semana, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal) mostraron cierto grado de edema y eritema en el lugar de inyección y un aumento del número de leucocitos (incluidos basófilos y eosinófilos) compatibles con una respuesta inflamatoria, así como vacuolización de los hepatocitos portales sin signos de lesión hepática. Todos los efectos fueron reversibles.

Genotoxicidad/carcinogenicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad. No se prevé que los componentes de la vacuna (lípidos y ARNm) tengan potencial genotóxico.

Toxicidad para la reproducción

Se investigó la toxicidad para la reproducción y el desarrollo en ratas en un estudio combinado de toxicidad para el desarrollo y fertilidad en el que se administró Comirnaty por vía intramuscular a ratas hembra antes del apareamiento y durante la gestación (recibieron 4 dosis humanas completas, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal, entre el día 21 antes del apareamiento y el día 20 de gestación). Se produjeron respuestas de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en las madres desde antes del apareamiento hasta el final del estudio el día 21 después del parto, así como en los fetos y las crías. No se observaron efectos relacionados con la vacuna en la fertilidad femenina, la gestación ni el desarrollo embriofetal o de las crías. No se dispone de datos de Comirnaty en relación con la transferencia placentaria de la vacuna o la excreción de la vacuna en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterol
Trometamol
Hidrocloruro de trometamol
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C.
La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

2 años si se conserva a entre -90 °C y -60 °C.
Dentro del periodo de validez de 2 años, los viales descongelados (previamente congelados) se pueden conservar a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas.

Procedimiento de descongelación
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados)
10 semanas de conservación y transporte a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 2 años.

- Al pasar la vacuna a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, se debe anotar la fecha de caducidad actualizada en el embalaje exterior y la vacuna se debe usar o desechar antes de la fecha de caducidad actualizada. Se debe tachar la fecha de caducidad original.
- Si la vacuna se recibe a entre 2 °C y 8 °C, se debe conservar a entre 2 °C y 8 °C. Se debe haber actualizado la fecha de caducidad indicada en el embalaje exterior para reflejar la fecha de caducidad en condiciones de refrigeración y se debe haber tachado la fecha de caducidad original.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.
Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar.

Manejo de las desviaciones de la temperatura durante la conservación en condiciones de refrigeración

- Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre –2 °C y 2 °C, y dentro del periodo de validez de 10 semanas entre 2 °C y 8 °C.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C, incluidas hasta 12 horas después de la primera punción.

Esta información tiene por finalidad guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

Medicamento diluido

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 12 horas a entre 2 °C y 30 °C tras la dilución con una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %), que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Durante la conservación, reduzca al mínimo la exposición a la luz ambiente y evite la exposición directa a la luz del sol y a la luz ultravioleta.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,4 ml de concentrado para dispersión en un vial multidosis transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color granate con un precinto de aluminio. Cada vial contiene 10 dosis, ver sección 6.6.

Tamaño del envase: 10 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty Omicron/Original BA.4-5 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color granate** y que el **nombre del producto es Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable** (lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.

- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 2 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Dilución

- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.
- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con **2,2 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)**, utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.
- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 2,2 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Los viales diluidos se deben marcar con la **fecha y hora de eliminación** apropiadas.
- **Tras la dilución**, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de **12 horas**.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

Preparación de dosis de 0,2 ml

- Tras la dilución, el vial contiene 2,6 ml a partir de los cuales se pueden extraer 10 dosis de 0,2 ml.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga 0,2 ml de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad.
  Para extraer 10 dosis de un mismo vial se deben utilizar **jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,2 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,2 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/017

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/diciembre/2020
Fecha de la última renovación: 10/octubre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en jeringa precargada
Vacuna de ARNm frente a COVID-19

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Este medicamento es un vial monodosis o multidosis o una jeringa precargada monodosis. El vial monodosis y el vial multidosis tienen una cápsula de cierre de color gris. No se debe diluir antes de su uso.

Tabla 1. Composición cualitativa y cuantitativa de Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis

Presentación del producto	**Envase**	**Dosis por envase (ver las secciones 4.2 y 6.6)**	**Contenido por dosis**
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable	Vial monodosis	1 dosis de 0,3 ml	Una dosis (0,3 ml) contiene 30 microgramos de raxtozinamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados, encapsulado en nanopartículas lipídicas).
	Vial multidosis (2,25 ml)	6 dosis de 0,3 ml	
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en jeringa precargada	Jeringa precargada	1 dosis de 0,3 ml	

El raxtozinamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión inyectable.
La vacuna es una dispersión de color entre blanco y blanquecino (pH: 6,9-7,9).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en personas de 12 años de edad y mayores.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Personas de 12 años de edad y mayores
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis se administra por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml para las personas de 12 años de edad y mayores independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19 (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Personas gravemente inmunocomprometidas de 12 años de edad y mayores
Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas conforme a las recomendaciones nacionales (ver sección 4.4).

Población pediátrica
Se dispone de formulaciones pediátricas para los lactantes de 6 meses de edad y mayores y los niños menores de 12 años de edad. Para ver información detallada, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la vacuna en lactantes menores de 6 meses.

Población de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada ≥ 65 años de edad.

Forma de administración

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular (ver sección 6.6). No se debe diluir antes de su uso.

El lugar preferido es el músculo deltoides del brazo.

No inyecte la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o medicamento.

Para las precauciones que se deben tomar antes de administrar la vacuna, ver sección 4.4.

Para instrucciones sobre la descongelación, la manipulación y la eliminación de la vacuna, ver sección 6.6.

Viales monodosis
Los viales monodosis de Comirnaty Omicron XBB.1.5 contienen 1 dosis de 0,3 ml de vacuna.
- Extraiga una dosis única de 0,3 ml de Comirnaty Omicron XBB.1.5.
- Deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

Viales multidosis
Los viales multidosis de Comirnaty Omicron XBB.1.5 contienen 6 dosis de 0,3 ml de vacuna. Para extraer 6 dosis de un mismo vial, se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:

- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

Jeringas precargadas
- Cada jeringa precargada monodosis de Comirnaty Omicron XBB.1.5 contiene 1 dosis de 0,3 ml de la vacuna.
- Acople una aguja adecuada para inyección intramuscular y administre todo el volumen.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

Hipersensibilidad y anafilaxia
Se han notificado eventos de anafilaxia. El tratamiento y la supervisión médica apropiados deben estar siempre fácilmente disponibles en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se debe administrar ninguna otra dosis de la vacuna a las personas que hayan experimentado anafilaxia después de una dosis previa de Comirnaty.

Miocarditis y pericarditis
Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty. Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes (ver sección 4.8). Los datos disponibles indican que la mayoría de los casos se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados (incluidos los padres o cuidadores) que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar directrices o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Reacciones relacionadas con ansiedad
Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés (por ejemplo, mareo, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardiaca, alteración de la presión arterial, parestesia, hipoestesia y sudoración), asociadas al propio proceso de vacunación. Las reacciones relacionadas con estrés son temporales y se resuelven de forma espontánea. Se debe indicar a las personas que notifiquen los síntomas al responsable de la vacunación para su evaluación. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Enfermedad concomitante
La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación
Como con otras inyecciones intramusculares, la vacuna se debe administrar con precaución en personas que estén recibiendo tratamiento anticoagulante o en aquellas que presenten trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Personas inmunocomprometidas
No se ha evaluado la eficacia ni la seguridad de la vacuna en personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

Duración de la protección
Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna
Como con cualquier vacuna, la vacunación con Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 7 días después de la vacunación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Comirnaty Omicron XBB.1.5 se puede administrar de forma concomitante con la vacuna antigripal estacional.

Las diferentes vacunas inyectables se deben administrar en lugares de inyección diferentes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante el embarazo.

Sin embargo, una amplia cantidad de datos observacionales sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado un riesgo aumentado para desenlaces adversos de los embarazos. Aun cuando actualmente los datos sobre los desenlaces del embarazo después de la vacunación durante el primer trimestre son limitados, no se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). De acuerdo con los datos disponibles sobre otras variantes de la vacuna, Comirnaty Omicron XBB.1.5 se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante la lactancia.

Sin embargo, no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a la vacuna en madres en período de lactancia es insignificante. Los datos observacionales de mujeres en período de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han mostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Comirnaty Omicron XBB.1.5 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Comirnaty Omicron XBB.1.5 se infiere a partir de los datos de seguridad de las vacunas Comirnaty previas.

Comirnaty 30 µg
Participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis
En el estudio 2, un total de 22 026 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron al menos 1 dosis de la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente y un total de 22 021 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron un placebo (incluidos 138 y 145 adolescentes de 16 y 17 años de edad en los grupos de la vacuna y del placebo, respectivamente). Un total de 20 519 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron 2 dosis de Comirnaty.

En el momento del análisis del estudio 2 con fecha de corte de los datos de 13 de marzo de 2021 para el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de apertura del ciego del tratamiento de los participantes, un total de 25 651 (58,2 %) participantes (13 031 que recibieron Comirnaty y 12 620 que recibieron el placebo) de 16 años de edad y mayores habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis. Esto incluía un total de 15 111 participantes (7 704 que recibieron Comirnaty y 7 407 que recibieron el placebo) de entre 16 y 55 años de edad y un total de 10 540 participantes (5 327 que recibieron Comirnaty y 5 213 que recibieron el placebo) de 56 años de edad y mayores.

Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 50 %), mialgia (> 40 %), escalofríos (> 30 %), artralgia (> 20 %) y fiebre e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %), y generalmente fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en un plazo de pocos días después de la vacunación. Una edad mayor se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactogenicidad.

El perfil de seguridad en 545 participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron Comirnaty, que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, fue similar al observado en la población general.

Adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis de seguimiento de seguridad a largo plazo en el estudio 2, 2 260 adolescentes (1 131 que recibieron Comirnaty y 1 129 que recibieron el placebo) tenían entre 12 y 15 años de edad. De ellos, 1 559 adolescentes (786 que recibieron Comirnaty y 773 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis de Comirnaty.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 90 %), fatiga y cefalea (> 70 %), mialgia y escalofríos (> 40 %), artralgia y fiebre (> 20 %).

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
Un subgrupo de los participantes de 306 adultos de entre 18 y 55 años de edad en la fase 2/3 del estudio 2 que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 6 meses (intervalo de entre 4,8 y 8,0 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 8,3 meses (intervalo de entre 1,1 y 8,5 meses) y 301 participantes habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 6 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (22 de noviembre de 2021).

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo fue similar al observado después de 2 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de entre 18 y 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 30 %), escalofríos y artralgia (> 20 %).

En el estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo, los participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (5 081 participantes) o placebo (5 044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de Comirnaty. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 2,8 meses (intervalo de entre 0,3 y 7,5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos (8 de febrero de 2022). De ellos, 1.281 participantes (895 que recibieron Comirnaty y 386 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo de Comirnaty. No se identificaron nuevas reacciones adversas a Comirnaty.

Un subgrupo de los participantes en la fase 2/3 del estudio 2 de 825 adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 11,2 meses (intervalo de entre 6,3 y 20,1 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 9,5 meses (intervalo de entre 1,5 y 10,7 meses) conforme a los datos obtenidos hasta la fecha de corte de los datos (3 de noviembre de 2022). No se identificó ninguna reacción adversa nueva de Comirnaty.

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de dosis de refuerzo posteriores
La seguridad de una dosis de refuerzo de Comirnaty en participantes de 12 años de edad y mayores se infiere a partir de los datos de seguridad de estudios de una dosis de refuerzo de Comirnaty en participantes de 18 años de edad y mayores.

Un subgrupo de 325 adultos de entre 18 y ≤ 55 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty entre 90 y 180 días después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,4 meses hasta una fecha de corte de los datos de 11 de marzo de 2022. Las reacciones adversas más frecuentes en estos participantes fueron dolor en el lugar de inyección (> 70 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 40 %), mialgia y escalofríos (> 20 %) y artralgia (> 10 %).

En un subgrupo del estudio 4 (fase 3), 305 adultos mayores de 55 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty entre 5 y 12 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,7 meses hasta una fecha de corte de los datos de 16 de mayo de 2022. El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty fue similar al observado después de la dosis de refuerzo (tercera dosis) de Comirnaty. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes mayores de 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 40 %), cefalea (> 20 %), mialgia y escalofríos (> 10 %).

Dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19

En 5 estudios independientes sobre el uso de una dosis de refuerzo de Comirnaty en personas que habían completado la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) no se identificaron nuevos problemas de seguridad (ver sección 5.1).

Comirnaty adaptada a la variante ómicron

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (cuarta dosis)

En un subgrupo del estudio 5 (fase 2/3), 107 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 313 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 306 participantes de 56 años de edad y mayores que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos) entre 5,4 y 16,9 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,5 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 12 años de edad y mayores fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 20 %), escalofríos (> 10 %) y artralgia (> 10 %).

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 12 años de edad y mayores

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos se presentan a continuación conforme a las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas en los ensayos clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 12 años de edad y mayores

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfadenopatía[a]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria[b], angioedema[b])
	No conocida	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo[d]; letargia

	Raros	Parálisis facial periférica aguda[c]
	No conocida	Parestesia[d]; hipoestesia[d]
Trastornos cardiacos	Muy raros	Miocarditis[d]; pericarditis[d]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea[d]
	Frecuentes	Náuseas; vómitos[d]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hiperhidrosis; sudoración nocturna
	No conocida	Eritema multiforme[d]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia; mialgia
	Poco frecuentes	Dolor en la extremidad[e]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Hemorragia menstrual abundante[h]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos; fiebre[f]; hinchazón en el lugar de inyección
	Frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de inyección
	Poco frecuentes	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección
	No conocida	Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna[d]; hinchazón facial[g]

a. En participantes de 5 años de edad y mayores, se notificó una frecuencia más alta de linfadenopatía después de una dosis de refuerzo (≤ 2,8 %) que después de dosis primarias (≤ 0,9 %) de la vacuna.
b. La categoría de frecuencia para la urticaria y el angioedema fue raras.
c. Durante el periodo de seguimiento de la seguridad del ensayo clínico hasta el 14 de noviembre de 2020, cuatro participantes del grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 notificaron parálisis facial periférica aguda. La aparición de parálisis facial tuvo lugar el día 37 después de la primera dosis (el participante no recibió la segunda dosis) y los días 3, 9 y 48 después de la segunda dosis. No se notificaron casos de parálisis facial periférica aguda en el grupo del placebo.
d. Reacción adversa determinada después de la autorización.
e. Hace referencia al brazo vacunado.
f. Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
g. Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
h. La mayoría de los casos no parecían ser graves y eran de carácter temporal.

Seguridad con la administración concomitante de vacunas

En el estudio 8, un estudio de fase 3, se comparó a participantes de entre 18 y 64 años de edad que recibieron Comirnaty administrada de forma concomitante con la vacuna antigripal inactivada estacional (VAIE) tetravalente seguida de un placebo 1 mes después con participantes que recibieron una vacuna antigripal inactivada con un placebo seguida de Comirnaty sola 1 mes después (n = 553-564 participantes en cada grupo). Notificaron acontecimientos de reactogenicidad con mayor frecuencia los participantes que recibieron Comirnaty administrada con la VAIE tetravalente que los participantes que recibieron Comirnaty sola, pero en general los eventos de reactogenicidad fueron principalmente de intensidad entre leve y moderada. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el grupo de administración concomitante y después de Comirnaty sola fueron dolor en el lugar de inyección (86,2 % y 84,4 %, respectivamente), cansancio (64,0 % y 50,8 %, respectivamente) y cefalea (47,2 % y 37,8 %, respectivamente).

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis y pericarditis
El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Comirnaty es más alto en los varones jóvenes (ver sección 4.4).

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Comirnaty. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 0,265 (IC del 95 % de 0,255 a 0,275) casos

adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días tras la segunda dosis, hubo 0,56 (IC del 95 % de 0,37 a 0,74) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas.

Datos limitados indican que el riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty en niños de entre 5 y 11 años de edad parece ser menor que entre los 12 y los 17 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se dispone de datos de sobredosis de 52 participantes en estudio incluidos en el ensayo clínico que, debido a un error en la dilución, recibieron 58 microgramos de Comirnaty. Los receptores de la vacuna no comunicaron un aumento de la reactogenicidad ni de las reacciones adversas.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar las funciones vitales y un posible tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas virales, código ATC: J07BN01

Mecanismo de acción

El ARN mensajero con nucleósidos modificados presente en Comirnaty está formulado en nanopartículas lipídicas, que posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped para dirigir la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2. El ARNm codifica una proteína S anclada a la membrana y de longitud completa con dos mutaciones puntuales en la hélice central. La mutación de estos dos aminoácidos a prolina bloquea la proteína S en una conformación prefusión preferida desde el punto de vista antigénico. La vacuna genera respuestas tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular contra el antígeno de la espícula (S), que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19.

Eficacia

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Inmunogenicidad en participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un análisis de un subgrupo del estudio 5, 105 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 297 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 286 participantes de 56 años de edad y mayores que habían recibido previamente una pauta primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. En participantes de entre 12 y 17 años de edad, de entre 18 y 55 años de edad y de 56 años de edad y mayores, el 75,2 %, el 71,7 % y el 61,5 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

Los análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente a la variante ómicron BA.4-5 y frente a la cepa de referencia en participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron

una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 en comparación con un subgrupo de participantes del estudio 4 que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty mostraron superioridad de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre Comirnaty basada en la razón de la media geométrica (GMR), no inferioridad basada en la diferencia en las tasas de respuesta serológica con respecto a la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 y no inferioridad de la respuesta inmunitaria frente a la cepa de referencia basada en la GMR (tabla 3).

Los análisis de NT50 frente a la variante ómicron BA.4/BA.5 en participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 mostraron no inferioridad de la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 en los participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con los participantes de 56 años de edad y mayores basada tanto en la GMR como en la diferencia en las tasas de respuesta serológica (tabla 3).

En el estudio también se evaluó el nivel de NT50 frente a la variante ómicron BA.4-5 del SARS-CoV-2 y frente a la cepa de referencia antes de la vacunación y 1 mes después de la vacunación en participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) (tabla 4).

Tabla 3. GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 y diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 y Comirnaty en un subgrupo del estudio 4 – participantes con o sin evidencia de infección por el SARS-CoV-2 – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Estudio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad /≥ 56 años de edad**	**≥ 56 años de edad Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16)[e]	2,91 (2,45, 3,44)[f]
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56)[g]
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna ≥ 56 años de edad**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad/≥ 56 años de edad**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[j])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	–3,03 (–9,68, 3,63)[m]	26,77 (19,59, 33,95)[n]

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Nota: Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al momento inicial. Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera respuesta serológica un resultado del ensayo posterior a la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
b. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
c. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados y los IC correspondientes basados en el análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los términos del título inicial de anticuerpos neutralizantes (escala logarítmica) y del grupo de vacuna o del grupo de edad.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).
e. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67.
f. Se declara superioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 1.
g. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
h. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal previo a la vacunación y en el punto temporal para la recogida de muestras dado. Este valor es el denominador para el cálculo del porcentaje.
i. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
j. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
k. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
l. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por la categoría del título inicial de anticuerpos neutralizantes (< mediana, ≥ mediana) para la diferencia en las proporciones. La mediana de los títulos iniciales de anticuerpos neutralizantes se calculó en función de los datos agrupados de dos grupos de comparación.
m. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –10 %.
n. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –5 %.

Tabla 4. Media geométrica de los títulos – subgrupos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 del estudio 5 – antes y 1 mes después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) – participantes de 12 años de edad y mayores – con o sin evidencia de infección – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Entre 12 y 17 años de edad		Entre 18 y 55 años de edad		56 años de edad y mayores	
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	Prevacunación	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 mes	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	Prevacunación	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 mes	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
b n = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4-5).

Comirnaty 30 µg

El estudio 2 es un estudio de fase 1/2/3, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento para el observador, de selección de vacuna candidata, de búsqueda de dosis y de eficacia en participantes de 12 años de edad y mayores. La aleatorización se estratificó en función de la edad: de 12 a 15 años de edad, de 16 a 55 años de edad o de 56 años de edad y mayores, con un mínimo del 40 % de participantes en el grupo ≥ 56 años. En el estudio se excluyó a los participantes inmunocomprometidos y a aquellos que tenían un diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19. Se incluyó a participantes con enfermedad estable preexistente, definida como enfermedad que no requirió un cambio importante del tratamiento ni hospitalización por agravamiento de la enfermedad en las 6 semanas previas a la inclusión, así como a participantes con infección estable conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB).

Eficacia en participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis

En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 44 000 participantes para recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 aprobada inicialmente o del placebo. Los análisis de la eficacia incluyeron a participantes que recibieron su segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera dosis. La mayoría (93,1 %) de los receptores de la vacuna recibió la segunda dosis entre 19 días y 23 días después de la primera dosis. Está previsto realizar un seguimiento de los participantes durante un máximo de 24 meses después de la segunda dosis, para efectuar evaluaciones de la seguridad y eficacia frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes

debían respetar un intervalo mínimo de 14 días antes y después de la administración de una vacuna antigripal para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 60 días antes o después de recibir hemoderivados/productos plasmáticos o inmunoglobulinas hasta la conclusión del estudio para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19.

La población para el análisis del criterio principal de valoración de la eficacia incluyó a 36 621 participantes de 12 años de edad y mayores (18 242 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 18 379 en el grupo del placebo) sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis.
Además, 134 participantes tenían entre 16 y 17 años de edad (66 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 68 en el grupo del placebo) y 1 616 participantes tenían 75 años de edad o más (804 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 812 en el grupo del placebo).

En el momento del análisis del criterio principal de valoración de la eficacia, los participantes habían sido objeto de seguimiento en busca de la aparición de COVID-19 sintomática durante un total de 2 214 personas-años para la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y durante un total de 2 222 personas-años en el grupo del placebo.

No se observaron diferencias clínicas significativas en la eficacia global de la vacuna en participantes que presentaban riesgo de COVID-19 grave, incluidos aquellos con 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave (p. ej., asma, índice de masa corporal [IMC] $\geq$ 30 kg/m^2, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

La información sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 5.

Tabla 5. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 18 198 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)[e]**
Todos los participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
De 16 a 64 años	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 años o más	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
De 65 a 74 años	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 años y mayores	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (–13,1; 100,0)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19. (*Definición de caso: [al menos 1 de] fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la última dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las

visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia. El IC no está ajustado en función de la multiplicidad.

La eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 % del 89,6 % al 97,6 %) en los participantes de 16 años de edad y mayores con o sin signos de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis de subgrupos del criterio principal de valoración de la eficacia mostraron estimaciones puntuales de la eficacia similares entre sexos, grupos étnicos y los participantes con enfermedades concomitantes asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Se realizaron análisis actualizados de eficacia con los casos adicionales de COVID-19 confirmados recogidos durante la fase de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento, que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población evaluable en cuanto a la eficacia.

La información actualizada sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2* antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) durante el período de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 20 998 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])
Todos los participantes[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años o más	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
De 65 a 74 años	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 años y mayores	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
f. Se incluyen los casos confirmados en participantes de entre 12 y 15 años de edad: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

En el análisis actualizado de la eficacia, la eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 91,1 % (IC del 95 % del 88,8 % al 93,0 %) durante el periodo en el que las variantes de Wuhan/silvestre y alfa eran las cepas circulantes predominantes en los participantes de la población evaluable en cuanto a la eficacia con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis actualizados de la eficacia por subgrupo mostraron estimaciones puntuales similares de la eficacia en los distintos sexos, grupos étnicos, regiones geográficas y participantes con enfermedades concomitantes y obesidad asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Eficacia frente a la COVID-19 grave
Los análisis actualizados de la eficacia de los criterios de valoración secundarios de la eficacia respaldaron el beneficio de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la COVID-19 grave.

A fecha de 13 de marzo de 2021, solo se presenta la eficacia de la vacuna frente a la COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 (tabla 7), ya que el número de casos de COVID-19 en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar en los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 tanto en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 como en el grupo del placebo.

Tabla 7. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 conforme a la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos* después de la primera dosis o a partir de 7 días después de la segunda dosis en el seguimiento controlado con placebo

	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])	**Placebo casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[c])**
Después de la primera dosis[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 días después de la segunda dosis[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).
* La FDA define COVID-19 grave como COVID-19 confirmada y presencia de al menos uno de los siguientes acontecimientos:

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardiaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno ≤ 93 % en el aire ambiente al nivel del mar, o cociente entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno < 300 mm Hg).

- Insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación con membrana extracorpórea [OMEC]).
- Evidencia de choque cardiocirculatorio (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mm Hg o necesidad de vasopresores).
- Disfunción renal, hepática o neurológica aguda grave.
- Ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- Muerte.

a. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
b. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
c. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
d. Eficacia evaluada en toda la población evaluable en cuanto a la eficacia disponible que recibió la primera dosis (población por intención de tratar modificada) que incluía a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio.
e. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es desde la primera dosis hasta el final del período de vigilancia.
f. Eficacia evaluada en la población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) que incluía a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio conforme a la aleatorización dentro del plazo predefinido y que no presentaban ninguna desviación importante del protocolo conforme al criterio del médico.
g. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

Eficacia e inmunogenicidad en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis inicial del estudio 2 en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (lo que representa una mediana de duración del seguimiento de > 2 meses después de la segunda dosis) sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 005 participantes que recibieron la vacuna y hubo 16 casos en los 978 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 75,3 al 100,0). En participantes con o sin evidencia de infección previa no hubo ningún caso en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 18 casos en los 1 110 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 78,1 al 100,0).

Se realizaron análisis de eficacia actualizados con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia actualizado del estudio 2 en adolescentes de 12 a 15 años de edad sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 057 participantes que recibieron la vacuna y hubo 28 casos en los 1 030 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 86,8 al 100,0) durante el periodo en el que la variante alfa era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 0 casos en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 30 casos en los 1 109 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 87,5 al 100,0).

En el estudio 2, se realizó un análisis de los títulos de neutralización del SARS-CoV-2 un mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis comparando la respuesta en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (n = 190) con la respuesta en participantes de entre 16 y 25 años de edad (n = 170).

La razón de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) de los títulos entre el grupo de entre 12 y 15 años de edad y el grupo de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,76, con un IC del 95 % bilateral de entre 1,47 y 2,10. Por consiguiente, se cumplió el criterio de no inferioridad de 1,5 veces, ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) fue > 0,67.

Inmunogenicidad en participantes de 18 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
La efectividad de una dosis de refuerzo de Comirnaty se basó en una evaluación de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) en el estudio 2. En este estudio, la dosis de refuerzo se administró entre 5 y 8 meses (mediana de 7 meses) después de la segunda dosis. En el estudio 2, los análisis del NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con 1 mes después de la pauta primaria en personas de entre 18 y 55 años de edad que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo, demostraron la no inferioridad en cuanto a la razón de la media geométrica (GMR) y a la diferencia en las tasas de respuesta serológica. La respuesta serológica para un participante se definió como la consecución de un aumento ≥ 4 veces en el NT50 con respecto al valor inicial (antes de la pauta primaria). Estos análisis se resumen en la tabla 8.

Tabla 8. Análisis de neutralización del SARS-CoV-2: NT50 (título)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) - Comparación de la GMT y de la tasa de respuesta serológica de 1 mes después de la dosis de refuerzo con 1 mes después de la pauta primaria en participantes de entre 18 y 55 años de edad sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo* en la población de inmunogenicidad evaluable en cuanto a la dosis de refuerzo[±]

	n	1 mes después de la dosis de refuerzo (IC del 95 %)	1 mes después de la pauta primaria (IC del 95 %)	1 mes después de la dosis de refuerzo - 1 mes después de la pauta primaria (IC del 97,5 %)	Objetivo de no inferioridad cumplido (S/N)
Media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 % (GMT[b])	212[a]	2 466,0[b] (2 202,6; 2 760,8)	755,7[b] (663,1, 861,2)	3,26[c] (2,76, 3,86)	S[d]
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[†]	200[e]	199[f] 99,5 % (97,2 %, 100,0 %)	190[f] 95,0 % (91,0 %, 97,6 %)	4,5 %[g] (1,0 %, 7,9 %[h])	S[i]

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; S/N = sí/no; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

† El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.

* Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (hasta 1 mes después de recibir una dosis de refuerzo de Comirnaty) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal]) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo.

± Todos los participantes elegibles que habían recibido 2 dosis de Comirnaty conforme a la aleatorización inicial, que habían recibido la segunda dosis en el plazo predefinido (entre 19 y 42 días después de la primera dosis), que habían recibido una dosis de refuerzo de Comirnaty, que tenían al menos 1 resultado válido y determinado de inmunogenicidad después de la dosis de refuerzo obtenido a partir de una extracción de sangre realizada en el plazo apropiado (entre 28 y 42 días después de la dosis de refuerzo) y que no presentaban ninguna otra desviación importante del protocolo conforme a la valoración del médico.

a. n = Número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis en ambos puntos temporales de obtención de muestras en el plazo especificado.
b. La GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferior al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
c. Las GMR y los IC del 97,5 % bilaterales se calcularon potenciando las diferencias de la media en los logaritmos del análisis y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
d. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 97,5 % bilateral para la GMR es > 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,80.
e. n = Número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el análisis especificado en el momento inicial, 1 mes después de la segunda dosis y 1 mes después de la dosis de refuerzo en el plazo especificado. Estos valores son los denominadores para los cálculos del porcentaje.
f. Número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado a la dosis dada/en el punto temporal de obtención de muestras dado.
g. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (1 mes después de la dosis de refuerzo – 1 mes después de la segunda dosis).
h. IC bilateral de Wald ajustado para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
i. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 97,5 % bilateral para la diferencia en porcentaje es > –10 %.

Eficacia relativa de la vacuna en participantes de 16 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo

En un análisis intermedio de la eficacia del estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo realizado en aproximadamente 10 000 participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2, se evaluaron los casos confirmados de COVID-19 acumulados entre al menos 7 días después de la dosis de refuerzo y la fecha de corte de los datos de 5 de octubre de 2021, que representa una mediana de 2,5 meses de seguimiento tras la dosis de refuerzo. La dosis de refuerzo se administró entre 5 y 13 meses (mediana de 11 meses) después de la segunda dosis. Se evaluó la eficacia vacunal de la dosis de refuerzo de Comirnaty después de la pauta primaria en comparación con el grupo de dosis de refuerzo de placebo, que solo recibió la dosis de la pauta primaria.

En la tabla 9 se presenta la información sobre la eficacia relativa de la vacuna en participantes de 16 años de edad y mayores sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2. La eficacia relativa de la vacuna en participantes con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 %: del 88,5 % al 97,9 %), similar a la observada en los participantes sin evidencia de infección previa. Los casos primarios de COVID-19 observados a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo fueron 7 casos primarios en el grupo de Comirnaty y 124 casos primarios en el grupo del placebo.

Tabla 9. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo – Participantes 16 años de edad y mayores sin evidencia de infección – Población evaluable en cuanto a la eficacia

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	Comirnaty **N[a] = 4 695** **casos** **n1[b]** **Tiempo de vigilancia[c]** **(n2[d])**	**Placebo** **N[a] = 4 671** **casos** **n1[b]** **Tiempo de vigilancia[c]** **(n2[d])**	**Porcentaje de eficacia relativa de la vacuna[e]** **(IC del 95 %[f])**
Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5, 98,3)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la dosis de refuerzo) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en la visita 1 y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN [hisopo nasal] en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis de refuerzo).

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. Eficacia relativa de la vacuna en el grupo de la dosis de refuerzo de Comirnaty en comparación con el grupo del placebo (sin dosis de refuerzo).
f. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia relativa de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.

Inmunogenicidad de una dosis de refuerzo después de una vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19

La eficacia de una dosis de refuerzo de Comirnaty (30 µg) en personas que han completado una vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) se infiere a partir de los datos de inmunogenicidad de un ensayo clínico de fase 1/2 abierto independiente (NCT04889209) de los National Institutes of Health (NIH) realizado en Estados Unidos. En este estudio, adultos (intervalo de entre 19 y 80 años de edad) que habían completado la vacunación primaria con una pauta de dos dosis de 100 µg de la vacuna de Moderna (N = 51, edad media 54 ± 17), una dosis única de la vacuna de Janssen (N = 53, edad media 48 ± 14) o una pauta de dos dosis de 30 µg de Comirnaty (N = 50, edad media 50 ± 18) al menos 12 semanas antes de la inclusión en el estudio y que no notificaron antecedentes de infección por el SARS-CoV-2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (30 µg). El refuerzo con Comirnaty indujo un aumento por un factor de 36, 12 y 20 de la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) de los títulos de anticuerpos neutralizantes después de las dosis primarias de las vacunas de Janssen y Moderna y de Comirnaty, respectivamente.

El refuerzo heterólogo con Comirnaty también se evaluó en el estudio CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), un ensayo de fase 2 multicéntrico, aleatorizado y controlado de la vacunación con una tercera dosis de refuerzo frente a COVID-19, en el que se asignó aleatoriamente a 107 participantes adultos (mediana de edad de 71 años, intervalo intercuartílico de entre 54 y 77 años) al menos 70 días después de dos dosis de la vacuna frente a COVID-19 de AstraZeneca. Tras la pauta primaria de la vacuna frente a COVID-19 de AstraZeneca, la variación de la GMR de anticuerpos neutralizantes (NT50) contra el seudovirus (silvestre) aumentó por un factor de 21,6 con el refuerzo heterólogo con Comirnaty (n = 95).

Inmunogenicidad en participantes mayores de 55 años de edad: después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty (30 µg)

En un análisis intermedio de un subgrupo del estudio 4 (subestudio E), 305 participantes mayores de 55 años de edad que habían completado una pauta de 3 dosis de Comirnaty recibieron Comirnaty (30 µg) como dosis de refuerzo (cuarta dosis) entre 5 y 12 meses después de recibir la tercera dosis. Los datos del subgrupo de inmunogenicidad se presentan en la tabla 7.

Inmunogenicidad en participantes de entre 18 y ⩽55 años de edad: después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty (30 µg)

En el subestudio D (un subgrupo del estudio 2 [fase 3] y del estudio 4 [fase 3]), 325 participantes de entre 18 y ≤ 55 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron Comirnaty (30 µ) como dosis de refuerzo (cuarta dosis) entre 90 y 180 días después de recibir la tercera dosis. Los datos del subgrupo de inmunogenicidad se presentan en la tabla 10.

Tabla 10. Resumen de los datos de inmunogenicidad de participantes en el subestudio D C4591031 (conjunto ampliado completo de la cohorte 2) y en el subestudio E (subgrupo de inmunogenicidad de la cohorte ampliada) que recibieron Comirnaty 30 µg como dosis de refuerzo (cuarta dosis) – participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

	Dosis/ Punto temporal de obtención de muestras[a]	**Subestudio D (entre 18 y ⩽ 55 años de edad) Comirnaty 30 µg**		**Subestudio E (> 55 años de edad) Comirnaty 30 µg**	
GMT		**N[b]**	**GMT (IC del 95 %[d])**	**N[b]**	**GMT (IC del 95 %[d])**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - ómicron BA.1 - NT50 (título)	1/Prevacunación	226	315,0 (269,0, 368,9)	167	67,5 (52,9, 86,3)
	1/1 mes	228	1 063,2 (935,8, 1 207,9)	163	455,8 (365,9, 567,6)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - cepa de referencia - NT50 (título)	1/Prevacunación	226	3 999,0 (3 529,5, 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1, 1 689,5)
	1/1 mes	227	12 009,9 (10 744,3, 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6, 6 887,4)
Tasa de respuesta serológica 1 mes después de la cuarta dosis		**N[c]**	**n[e] (%) (IC del 95 %[f])**	**N[c]**	**n[e] (%) (IC del 95 %[f])**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - ómicron BA.1 - NT50 (título)	1/1 mes	226	91 (40,3 %) (33,8, 47,0)	149	85 (57,0 %) (48,7, 65,1)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - cepa de referencia - NT50 (título)	1/1 mes	225	76 (33,8 %) (27,6, 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6, 56,7)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnicas de amplificación de ácidos nucleicos; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

Nota: La mediana del tiempo entre la tercera y la cuarta dosis de Comirnaty 30 µg es 4,0 meses para la cohorte 2 del subestudio D y 6,3 meses para la cohorte ampliada del subestudio E.

Nota: Conjunto ampliado completo del subestudio D = cohorte 2 excluido el grupo centinela; subgrupo de inmunogenicidad del subestudio D = muestra aleatoria de 230 participantes en cada grupo de vacuna seleccionada a partir de la cohorte ampliada.

Nota: Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica o virológica (antes de la obtención de muestras de sangre de 1 mes después de la vacunación del estudio) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita de vacunación del estudio y en la visita de 1 mes después de la vacunación del estudio, resultado negativo mediante TAAN [hisopo nasal] en la visita de vacunación del estudio y en cualquier visita no programada antes de la obtención de muestras de sangre de 1 mes después de la vacunación del estudio) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

Nota: Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la vacunación en el estudio). Si el valor inicial es inferior al LLOQ, se considera respuesta serológica un valor después de la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.

b. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
c. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal previo a la vacunación y en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
d. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
e. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado en el punto temporal de obtención de muestras dado.
f. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Comirnaty en la población pediátrica en la prevención de COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Toxicidad general

Las ratas que recibieron Comirnaty por vía intramuscular (recibieron 3 dosis humanas completas una vez por semana, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal) mostraron cierto grado de edema y eritema en el lugar de inyección y un aumento del número de leucocitos (incluidos basófilos y eosinófilos) compatibles con una respuesta inflamatoria, así como vacuolización de los hepatocitos portales sin signos de lesión hepática. Todos los efectos fueron reversibles.

Genotoxicidad/carcinogenicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad. No se prevé que los componentes de la vacuna (lípidos y ARNm) tengan potencial genotóxico.

Toxicidad para la reproducción

Se investigó la toxicidad para la reproducción y el desarrollo en ratas en un estudio combinado de toxicidad para el desarrollo y fertilidad en el que se administró Comirnaty por vía intramuscular a ratas hembra antes del apareamiento y durante la gestación (recibieron 4 dosis humanas completas, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal, entre el día 21 antes del apareamiento y el día 20 de gestación). Se produjeron respuestas de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en las madres desde antes del apareamiento hasta el final del estudio el día 21 después del parto, así como en los fetos y las crías. No se observaron efectos relacionados con la vacuna en la fertilidad femenina, la gestación ni el desarrollo embriofetal o de las crías. No se dispone de datos de Comirnaty en relación con la transferencia placentaria de la vacuna o la excreción de la vacuna en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterol
Trometamol
Hidrocloruro de trometamol
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Viales

Viales sin abrir
La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C.
La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

18 meses si se conserva a entre –90 °C y –60 °C.
Dentro del periodo de validez de 18 meses, los viales descongelados (previamente congelados) se pueden conservar a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas.

Procedimiento de descongelación
Viales monodosis
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales monodosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales multidosis
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales multidosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 6 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados)
Conservación y transporte durante 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 18 meses.

- Al pasar la vacuna a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, se debe anotar la fecha de caducidad actualizada en el embalaje exterior y la vacuna se debe usar o desechar antes de la fecha de caducidad actualizada. Se debe tachar la fecha de caducidad original.
- Si la vacuna se recibe a entre 2 °C y 8 °C, se debe conservar a entre 2 °C y 8 °C. Se debe haber actualizado la fecha de caducidad indicada en el embalaje exterior para reflejar la fecha de caducidad en condiciones de refrigeración y se debe haber tachado la fecha de caducidad original.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar.

Manejo de las desviaciones de la temperatura durante la conservación en condiciones de refrigeración

- Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre –2 °C y 2 °C durante el periodo de validez de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C, incluidas hasta 12 horas después de la primera punción.

Esta información tiene por finalidad guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

Viales abiertos

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 12 horas a entre 2 °C y 30 °C, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya los riesgos de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

Jeringas precargadas

Confirme las condiciones de conservación indicadas para los diferentes tipos de jeringas precargadas.

Jeringas precargadas de plástico
La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C.
La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

12 meses si se conserva a entre −90 °C y −60 °C.
Dentro del periodo de validez de 12 meses, las jeringas precargadas descongeladas (previamente congeladas) se pueden conservar a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas.

Procedimiento de descongelación para jeringas precargadas de plástico
El envase de 10 jeringas precargadas congelado se debe descongelar en la caja original a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 60 minutos.

Jeringas precargadas de plástico descongeladas (previamente congeladas)
Conservación y transporte durante 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 12 meses.

- Al pasar la vacuna a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, se debe anotar la fecha de caducidad actualizada en el embalaje exterior y la vacuna se debe usar o desechar antes de la fecha de caducidad actualizada. Se debe tachar la fecha de caducidad original.
- Si la vacuna se recibe a entre 2 °C y 8 °C, se debe conservar a entre 2 °C y 8 °C. Se debe haber actualizado la fecha de caducidad indicada en el embalaje exterior para reflejar la fecha de caducidad en condiciones de refrigeración y se debe haber tachado la fecha de caducidad original.

Antes de su uso, las jeringas precargadas descongeladas se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C y se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar.

Manejo de las desviaciones de la temperatura durante la conservación en condiciones de refrigeración
La siguiente información tiene por finalidad guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

Si una jeringa precargada congelada individual se descongela a temperatura ambiente (hasta 30 °C) fuera de la caja, la jeringa precargada no se debe conservar y se debe usar inmediatamente.

Los datos de estabilidad indican que la jeringa precargada es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre –2 °C y 2 °C durante el periodo de validez de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C.

Jeringas precargadas de vidrio
La vacuna se recibirá y conservará a entre 2 °C y 8 °C (solo refrigerada).
8 meses si se conserva a entre 2 °C y 8 °C.

Antes de su uso, las jeringas precargadas se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C y se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Viales y jeringas precargadas de plástico

Conservar los viales monodosis, los viales multidosis y las jeringas precargadas de plástico congeladas en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Jeringas precargadas de vidrio

Conservar las jeringas precargadas de vidrio a entre 2 °C y 8 °C. NO CONGELAR.

Viales y jeringas precargadas

Conservar la vacuna en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Durante la conservación, reduzca al mínimo la exposición a la luz ambiente y evite la exposición directa a la luz del sol y a la luz ultravioleta.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y la primera apertura, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales monodosis y multidosis

Se suministra en un vial transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color gris con un precinto de aluminio.

Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.
Un vial multidosis (2,25 ml) contiene 6 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Tamaño del envase de viales monodosis: 10 viales.
Tamaños del envase de viales multidosis: 10 viales o 195 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Jeringas precargadas

Jeringas precargadas de plástico

Se suministra en una jeringa precargada monodosis (jeringa de plástico de copolímero de olefina cíclica de 1 ml de longitud) con un tapón de émbolo (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de la punta (goma de bromobutilo sintética) sin aguja.

Tamaño del envase: 10 jeringas precargadas.

Jeringas precargadas de vidrio
Se suministra en una jeringa precargada de vidrio monodosis (jeringa de vidrio de tipo I) con un tapón de émbolo (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de la punta (goma de bromobutilo sintética) sin aguja.

Tamaño del envase: 10 jeringas precargadas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty Omicron XBB.1.5 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

Instrucciones aplicables a los viales monodosis y multidosis

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color gris** y que el **nombre del producto es Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable** (personas de 12 años de edad y mayores)**.**
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
  - Viales monodosis: un envase de 10 viales monodosis puede tardar 2 horas en descongelarse.
  - Viales multidosis: un envase de 10 viales multidosis puede tardar 6 horas en descongelarse.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Preparación de dosis de 0,3 ml

- Mezcle suavemente los viales invirtiéndolos diez veces antes de su uso. No los agite.
- Antes de mezclarla, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas de color entre blanco y blanquecino.
- Después de mezclarla, la vacuna debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo:
  - Viales monodosis
    - Extraiga una dosis única de 0,3 ml de vacuna.

        - Deseche el vial y el volumen sobrante.
    - Viales multidosis
        - Los viales multidosis contienen 6 dosis de 0,3 ml cada una.
        - Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
        - Extraiga 0,3 ml de Comirnaty Omicron XBB.1.5.

    Para extraer 6 dosis de un mismo vial se deben **utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Anote la hora y la fecha apropiadas en el vial multidosis. Deseche la vacuna que no ha sido utilizada 12 horas después de la primera punción.

Instrucciones aplicables a las jeringas precargadas

Jeringas precargadas de plástico
- Las jeringas precargadas congeladas se deben descongelar completamente antes de usarlas.
    - Un envase de 10 jeringas precargadas se puede descongelar a entre 2 °C y 8 °C. Puede tardar 2 horas en descongelarse.
    - De forma alternativa, una caja de 10 jeringas precargadas congeladas se puede descongelar durante 60 minutos a temperatura ambiente (hasta 30 °C).
- Si se descongela una jeringa precargada individual fuera de la caja a temperatura ambiente (hasta 30 °C), se debe usar inmediatamente.
- Al pasar las jeringas precargadas a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad de la caja. Si se reciben a entre 2 °C y 8 °C, compruebe que se ha actualizado la fecha de caducidad.
- Las jeringas precargadas descongeladas (previamente congeladas) se pueden conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.
- Antes del uso, las jeringas precargadas descongeladas se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C y se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.
- Retire la cápsula de cierre de la punta girando lentamente la cápsula de cierre en sentido contrario al de las agujas del reloj. No agite la jeringa precargada. Acople una aguja adecuada para inyección intramuscular y administre todo el volumen.

Jeringas precargadas de vidrio
- Antes del uso, las jeringas precargadas se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C y se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.
- Retire la cápsula de cierre de la punta girando lentamente la cápsula de cierre en sentido contrario al de las agujas del reloj. No agite la jeringa precargada. Acople una aguja adecuada para inyección intramuscular y administre todo el volumen.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viales monodosis

EU/1/20/1528/018

Viales multidosis

EU/1/20/1528/019
EU/1/20/1528/020

Jeringas precargadas de plástico

EU/1/20/1528/025

Jeringas precargadas de vidrio

EU/1/20/1528/027

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/diciembre/2020
Fecha de la última renovación: 10/octubre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Este medicamento es un vial multidosis con una cápsula de cierre de color naranja y se debe diluir antes de su uso.

Un vial (1,3 ml) contiene 10 dosis de 0,2 ml tras la dilución, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Una dosis (0,2 ml) contiene 10 microgramos de raxtozinamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados, encapsulado en nanopartículas lipídicas).

El raxtozinamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para dispersión inyectable (concentrado estéril).
La vacuna es una dispersión de color entre blanco y blanquecino (pH: 6,9-7,9).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en niños de entre 5 y 11 años de edad.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad)
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis se administra por vía intramuscular tras la dilución como dosis única de 0,2 ml para los niños de entre 5 y 11 años de edad independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19 (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Personas gravemente inmunocomprometidas de 5 años de edad y mayores
Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas conforme a las recomendaciones nacionales (ver sección 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis solo debe usarse en niños de entre 5 y 11 años de edad.

Población pediátrica
Se dispone de formulaciones pediátricas para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Para ver información detallada, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la vacuna en lactantes menores de 6 meses.

Forma de administración

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular tras la dilución (ver sección 6.6).

Tras la dilución, los viales de Comirnaty Omicron XBB.1.5 contienen 10 dosis de 0,2 ml de vacuna. Para extraer 10 dosis de un mismo vial, se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:
- Cada dosis debe contener 0,2 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,2 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

El lugar preferido es el músculo deltoides del brazo.

No inyecte la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o medicamento.

Para las precauciones que se deben tomar antes de administrar la vacuna, ver sección 4.4.

Para instrucciones sobre la descongelación, la manipulación y la eliminación de la vacuna, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

Hipersensibilidad y anafilaxia
Se han notificado eventos de anafilaxia. El tratamiento y la supervisión médica apropiados deben estar siempre fácilmente disponibles en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se debe administrar ninguna otra dosis de la vacuna a las personas que hayan experimentado anafilaxia después de una dosis previa de Comirnaty.

Miocarditis y pericarditis
Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty. Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes (ver sección 4.8). Los datos disponibles indican que la mayoría de los casos se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados (incluidos los padres o cuidadores) que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar directrices o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Reacciones relacionadas con ansiedad
Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés (por ejemplo, mareo, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardiaca, alteración de la presión arterial, parestesia, hipoestesia y sudoración), asociadas al propio proceso de vacunación. Las reacciones relacionadas con estrés son temporales y se resuelven de forma espontánea. Se debe indicar a las personas que notifiquen los síntomas al responsable de la vacunación para su evaluación. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Enfermedad concomitante
La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación
Como con otras inyecciones intramusculares, la vacuna se debe administrar con precaución en personas que estén recibiendo tratamiento anticoagulante o en aquellas que presenten trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Personas inmunocomprometidas
No se ha evaluado la eficacia ni la seguridad de la vacuna en personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

Duración de la protección
Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna
Como con cualquier vacuna, la vacunación con Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 7 días después de la vacunación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado la administración concomitante de Comirnaty Omicron XBB.1.5 con otras vacunas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante el embarazo.

Sin embargo, una amplia cantidad de datos observacionales sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado un riesgo aumentado para desenlaces adversos de los embarazos. Aun cuando actualmente los datos sobre los desenlaces del embarazo después de la vacunación durante el primer trimestre son limitados, no se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). De acuerdo con los datos disponibles sobre otras variantes de la vacuna, Comirnaty Omicron XBB.1.5 se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante la lactancia.

Sin embargo, no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a la vacuna en madres en período de lactancia es insignificante. Los datos observacionales de mujeres en período de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han mostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Comirnaty Omicron XBB.1.5 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Comirnaty Omicron XBB.1.5 se infiere a partir de los datos de seguridad de la vacuna Comirnaty previa.

Comirnaty

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis

En el estudio 3, un total de 3 109 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron al menos 1 dosis de la vacuna Comirnaty 10 µg aprobada inicialmente y un total de 1 538 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron un placebo. En el momento del análisis de la fase 2/3 del estudio 3 con los datos obtenidos hasta la fecha de corte de 20 de mayo de 2022, 2 206 niños (1 481 que recibieron Comirnaty 10 µg y 725 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis en el periodo de seguimiento ciego controlado con placebo. La evaluación de la seguridad en el estudio 3 está en curso.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en participantes de entre 5 y 11 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 30 %), enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (≥ 20 %), mialgia, escalofríos y diarrea (> 10 %).

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo

En un subgrupo del estudio 3, un total de 2 408 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty 10 microgramos al menos 5 meses (intervalo de entre 5,3 y 19,4 meses) después de completar la pauta primaria. El análisis del subgrupo del estudio 3 de fase 2/3 se basa en datos recopilados hasta la fecha de corte de 28 de febrero de 2023 (mediana del tiempo de seguimiento de 6,4 meses).

El perfil de seguridad global para la dosis de refuerzo fue similar al observado después de la pauta primaria. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad después de la dosis de refuerzo fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 30 %), cefalea (> 20 %), mialgia, escalofríos y enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %).

Adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis

En un análisis de seguimiento de seguridad a largo plazo en el estudio 2, 2 260 adolescentes (1 131 que recibieron Comirnaty y 1 129 que recibieron el placebo) tenían entre 12 y 15 años de edad. De ellos, 1 559 adolescentes (786 que recibieron Comirnaty y 773 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 90 %), fatiga y cefalea (> 70 %), mialgia y escalofríos (> 40 %), artralgia y fiebre (> 20 %).

Participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis

En el estudio 2, un total de 22 026 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 30 µg y un total de 22 021 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron un placebo (incluidos 138 y 145 adolescentes de 16 y 17 años de edad en los grupos de la vacuna y del placebo, respectivamente). Un total de 20 519 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron 2 dosis de Comirnaty.

En el momento del análisis del estudio 2 con fecha de corte de los datos de 13 de marzo de 2021 para el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de apertura del ciego del tratamiento de los participantes, un total de 25 651 (58,2 %) participantes (13 031 que recibieron Comirnaty y 12 620 que recibieron el placebo) de 16 años de edad y mayores habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis. Esto incluía un total de 15 111 participantes (7 704 que recibieron Comirnaty y 7 407 que recibieron el placebo) de entre 16 y 55 años de edad y un total de 10 540 participantes (5 327 que recibieron Comirnaty y 5 213 que recibieron el placebo) de 56 años de edad y mayores.

Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 50 %), mialgia (> 40 %), escalofríos (> 30 %), artralgia (> 20 %) y fiebre e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %), y generalmente fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en un plazo de pocos días después de la vacunación. Una edad mayor se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactogenicidad.

El perfil de seguridad en 545 participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron Comirnaty, que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, fue similar al observado en la población general.

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
Un subgrupo de los participantes de 306 adultos de entre 18 y 55 años de edad en la fase 2/3 del estudio 2 que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 6 meses (intervalo de entre 4,8 y 8,0 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 8,3 meses (intervalo de entre 1,1 y 8,5 meses) y 301 participantes habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 6 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (22 de noviembre de 2021).

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo fue similar al observado después de 2 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de entre 18 y 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 30 %), escalofríos y artralgia (> 20 %).

En el estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo, los participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (5 081 participantes) o placebo (5 044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de Comirnaty. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 2,8 meses (intervalo de entre 0,3 y 7,5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos (8 de febrero de 2022). De ellos, 1.281 participantes (895 que recibieron Comirnaty y 386 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo de Comirnaty. No se identificaron nuevas reacciones adversas a Comirnaty.

Un subgrupo de los participantes en la fase 2/3 del estudio 2 de 825 adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 11,2 meses (intervalo de entre 6,3 y 20,1 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 9,5 meses (intervalo de entre 1,5 y 10,7 meses) conforme a los datos obtenidos hasta la fecha de corte de los datos (3 de noviembre de 2022). No se identificó ninguna reacción adversa nueva de Comirnaty.

Dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19
En 5 estudios independientes sobre el uso de una dosis de refuerzo de Comirnaty en personas que habían completado la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) no se identificaron nuevos problemas de seguridad (ver sección 5.1).

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 6 (fase 3), 113 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos) entre 2,6 y 8,5 meses después de recibir la tercera

dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,6 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de entre 5 y 11 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 40 %), cefalea (> 20 %) y mialgia (> 10 %).

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 5 (fase 2/3), 107 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 313 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 306 participantes de 56 años de edad y mayores que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos) entre 5,4 y 16,9 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,5 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 12 años de edad y mayores fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 20 %), escalofríos (> 10 %) y artralgia (> 10 %).

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 5 años de edad y mayores

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos se presentan a continuación conforme a las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 5 años de edad y mayores

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfadenopatía[a]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria[b], angioedema[b])
	No conocida	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo[d]; letargia
	Raros	Parálisis facial periférica aguda[c]
	No conocida	Parestesia[d]; hipoestesia[d]
Trastornos cardiacos	Muy raros	Miocarditis[d]; pericarditis[d]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea[d]
	Frecuentes	Náuseas; vómitos[d]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hiperhidrosis; sudoración nocturna
	No conocida	Eritema multiforme[d]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia; mialgia
	Poco frecuentes	Dolor en la extremidad[e]

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Hemorragia menstrual abundante[i]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos; fiebre[f]; hinchazón en el lugar de inyección
	Frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de inyección[h]
	Poco frecuentes	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección
	No conocida	Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna[d]; hinchazón facial[g]

a. En participantes de 5 años de edad y mayores, se notificó una frecuencia más alta de linfadenopatía después de una dosis de refuerzo (≤ 2,8 %) que después de dosis primarias (≤ 0,9 %) de la vacuna.
b. La categoría de frecuencia para la urticaria y el angioedema fue raras.
c. Durante el periodo de seguimiento de la seguridad del ensayo clínico hasta el 14 de noviembre de 2020, cuatro participantes del grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 notificaron parálisis facial periférica aguda. La aparición de parálisis facial tuvo lugar el día 37 después de la primera dosis (el participante no recibió la segunda dosis) y los días 3, 9 y 48 después de la segunda dosis. No se notificaron casos de parálisis facial periférica aguda en el grupo del placebo.
d. Reacción adversa determinada después de la autorización.
e. Hace referencia al brazo vacunado.
f. Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
g. Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
h. El enrojecimiento en el lugar de inyección se produjo con una frecuencia mayor (muy frecuente) en niños de entre 5 y 11 años de edad.
i. La mayoría de los casos no parecían ser graves y eran de carácter temporal.

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis y pericarditis
El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Comirnaty es más alto en los varones jóvenes (ver sección 4.4).

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Comirnaty. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 0,265 (IC del 95 % de 0,255 a 0,275) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días tras la segunda dosis, hubo 0,56 (IC del 95 % de 0,37 a 0,74) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas.

Datos limitados indican que el riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty en niños de entre 5 y 11 años de edad parece ser menor que entre los 12 y los 17 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se dispone de datos de sobredosis de 52 participantes en estudio incluidos en el ensayo clínico que, debido a un error en la dilución, recibieron 58 microgramos de Comirnaty. Los receptores de la vacuna no comunicaron un aumento de la reactogenicidad ni de las reacciones adversas.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar las funciones vitales y un posible tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas virales, código ATC: J07BN01

Mecanismo de acción

El ARN mensajero con nucleósidos modificados presente en Comirnaty está formulado en nanopartículas lipídicas, que posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped para dirigir la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2. El ARNm codifica una proteína S anclada a la membrana y de longitud completa con dos mutaciones puntuales en la hélice central. La mutación de estos dos aminoácidos a prolina bloquea la proteína S en una conformación prefusión preferida desde el punto de vista antigénico. La vacuna genera respuestas tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular contra el antígeno de la espícula (S), que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19.

Eficacia

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un análisis de un subgrupo del estudio 6, 103 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían recibido previamente una pauta primaria de 2 dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Los resultados incluyen los datos de inmunogenicidad de un subgrupo de comparación de participantes de entre 5 y 11 años de edad del estudio 3 que recibieron 3 dosis de Comirnaty. En los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una cuarta dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una tercera dosis de Comirnaty, el 57,3 % y el 58,4 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

La respuesta inmunitaria 1 mes después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la variante ómicron BA.4/BA.5 generalmente similares a los títulos observados en el grupo de comparación que recibió 3 dosis de Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 también dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la cepa de referencia similares a los títulos observados en el grupo de comparación.

En la tabla 2 se presentan los resultados de inmunogenicidad de la vacuna después de una dosis de refuerzo en participantes de entre 5 y 11 años de edad.

Tabla 2. Estudio 6 – Razón de la media geométrica y media geométrica de los títulos – participantes con o sin evidencia de infección – entre 5 y 11 años de edad – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Grupo de vacuna (conforme a la asignación/aleatorización)				
		Estudio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgramos Cuarta dosis y 1 mes después de la cuarta dosis		Estudio 3 Comirnaty 10 microgramos Tercera dosis y 1 mes después de la tercera dosis		Estudio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgramos
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMR[d] (IC del 95 %[d])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[e]	Prevacunación	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 mes	102	2 189,9 (1 742,8, 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8, 1 651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Cepa de referencia - NT50 (título)[e]	Prevacunación	102	2 904,0 (2 372,6, 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7, 1 658,2)	-
	1 mes	102	8 245,9 (7 108,9, 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5, 8 267,8)	-

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el ensayo especificado en el punto temporal de obtención de muestras dado.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados del ensayo y los IC correspondientes basados en el análisis de los resultados del ensayo transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente iniciales, la situación de infección posinicial y el grupo de vacuna como covariables.
e. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).

Inmunogenicidad en participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)

En un análisis de un subgrupo del estudio 5, 105 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 297 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 286 participantes de 56 años de edad y mayores que habían recibido previamente una pauta primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. En participantes de entre 12 y 17 años de edad, de entre 18 y 55 años de edad y de 56 años de edad y mayores, el 75,2 %, el 71,7 % y el 61,5 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

Los análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente a la variante ómicron BA.4-5 y frente a la cepa de referencia en participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 en comparación con un subgrupo de participantes del estudio 4 que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty mostraron superioridad de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre Comirnaty basada en la razón de la media geométrica (GMR), no inferioridad basada en la diferencia en las tasas de respuesta serológica con respecto a la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 y no inferioridad de la respuesta inmunitaria frente a la cepa de referencia basada en la GMR (tabla 3).

Los análisis de NT50 frente a la variante ómicron BA.4/BA.5 en participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 mostraron no inferioridad de la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 en los participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con los participantes de 56 años de edad y mayores basada tanto en la GMR como en la diferencia en las tasas de respuesta serológica (tabla 3).

En el estudio también se evaluó el nivel de NT50 frente a la variante ómicron BA.4-5 del SARS-CoV-2 y frente a la cepa de referencia antes de la vacunación y 1 mes después de la vacunación en participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) (tabla 4).

Tabla 3. GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 y diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 y Comirnaty en un subgrupo del estudio 4 – participantes con o sin evidencia de infección por el SARS-CoV-2 – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Estudio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad /≥ 56 años de edad**	**≥ 56 años de edad Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16)[e]	2,91 (2,45, 3,44)[f]
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56)[g]
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna ≥ 56 años de edad**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad/≥ 56 años de edad**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[j])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	–3,03 (–9,68, 3,63)[m]	26,77 (19,59, 33,95)[n]

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Nota: Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al momento inicial. Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera respuesta serológica un resultado del ensayo posterior a la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
b. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
c. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados y los IC correspondientes basados en el análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los términos del título inicial de anticuerpos neutralizantes (escala logarítmica) y del grupo de vacuna o del grupo de edad.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).
e. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67.
f. Se declara superioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 1.
g. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
h. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal previo a la vacunación y en el punto temporal para la recogida de muestras dado. Este valor es el denominador para el cálculo del porcentaje.
i. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
j. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
k. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
l. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por la categoría del título inicial de anticuerpos neutralizantes (< mediana, ≥ mediana) para la diferencia en las proporciones. La mediana de los títulos iniciales de anticuerpos neutralizantes se calculó en función de los datos agrupados de dos grupos de comparación.
m. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –10 %.
n. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –5 %.

Tabla 4. Media geométrica de los títulos – subgrupos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 del estudio 5 – antes y 1 mes después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) – participantes de 12 años de edad y mayores – con o sin evidencia de infección – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Entre 12 y 17 años de edad		Entre 18 y 55 años de edad		56 años de edad y mayores	
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	Prevacunación	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 mes	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	Prevacunación	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 mes	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.

b n = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.

c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.

d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4-5).

Comirnaty

El estudio 2 es un estudio de fase 1/2/3, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento para el observador, de selección de vacuna candidata, de búsqueda de dosis y de eficacia en participantes de 12 años de edad y mayores. La aleatorización se estratificó en función de la edad: de 12 a 15 años de edad, de 16 a 55 años de edad o de 56 años de edad y mayores, con un mínimo del 40 % de participantes en el grupo ≥ 56 años. En el estudio se excluyó a los participantes inmunocomprometidos y a aquellos que tenían un diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19. Se incluyó a participantes con enfermedad estable preexistente, definida como enfermedad que no requirió un cambio importante del tratamiento ni hospitalización por agravamiento de la enfermedad en las 6 semanas previas a la inclusión, así como a participantes con infección estable conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB).

Eficacia en participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis

En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 44 000 participantes para recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 aprobada inicialmente o del placebo. Los análisis de la eficacia incluyeron a participantes que recibieron su segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera dosis. La mayoría (93,1 %) de los receptores de la vacuna recibió la segunda dosis entre 19 días y 23 días después de la primera dosis. Está previsto realizar un seguimiento de los participantes durante un máximo de 24 meses después de la segunda dosis, para efectuar evaluaciones de la seguridad y eficacia frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 14 días antes y después de la administración de una vacuna antigripal para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 60 días antes o después de recibir

hemoderivados/productos plasmáticos o inmunoglobulinas hasta la conclusión del estudio para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19.

La población para el análisis del criterio principal de valoración de la eficacia incluyó a 36 621 participantes de 12 años de edad y mayores (18 242 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 18 379 en el grupo del placebo) sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis. Además, 134 participantes tenían entre 16 y 17 años de edad (66 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 68 en el grupo del placebo) y 1 616 participantes tenían 75 años de edad o más (804 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 812 en el grupo del placebo).

En el momento del análisis del criterio principal de valoración de la eficacia, los participantes habían sido objeto de seguimiento en busca de la aparición de COVID-19 sintomática durante un total de 2 214 personas-años para la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y durante un total de 2 222 personas-años en el grupo del placebo.

No se observaron diferencias clínicas significativas en la eficacia global de la vacuna en participantes que presentaban riesgo de COVID-19 grave, incluidos aquellos con 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave (p. ej., asma, índice de masa corporal [IMC] $\geq$ 30 kg/m^2, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

La información sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 5.

Tabla 5. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 18 198 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)[e]**
Todos los participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
De 16 a 64 años	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 años o más	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
De 65 a 74 años	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 años y mayores	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (–13,1; 100,0)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19. (*Definición de caso: [al menos 1 de] fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la última dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.

b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia. El IC no está ajustado en función de la multiplicidad.

La eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 % del 89,6 % al 97,6 %) en los participantes de 16 años de edad y mayores con o sin signos de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis de subgrupos del criterio principal de valoración de la eficacia mostraron estimaciones puntuales de la eficacia similares entre sexos, grupos étnicos y los participantes con enfermedades concomitantes asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Se realizaron análisis actualizados de eficacia con los casos adicionales de COVID-19 confirmados recogidos durante la fase de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento, que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población evaluable en cuanto a la eficacia.

La información actualizada sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2* antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) durante el período de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 20 998 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])
Todos los participantes[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años o más	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
De 65 a 74 años	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 años y mayores	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.
a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.

c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
f. Se incluyen los casos confirmados en participantes de entre 12 y 15 años de edad: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

En el análisis actualizado de la eficacia, la eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 91,1 % (IC del 95 % del 88,8 % al 93,0 %) durante el periodo en el que las variantes de Wuhan/silvestre y alfa eran las cepas circulantes predominantes en los participantes de la población evaluable en cuanto a la eficacia con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis actualizados de la eficacia por subgrupo mostraron estimaciones puntuales similares de la eficacia en los distintos sexos, grupos étnicos, regiones geográficas y participantes con enfermedades concomitantes y obesidad asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Eficacia frente a la COVID-19 grave
Los análisis actualizados de la eficacia de los criterios de valoración secundarios de la eficacia respaldaron el beneficio de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la COVID-19 grave.

A fecha de 13 de marzo de 2021, solo se presenta la eficacia de la vacuna frente a la COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 (tabla 7), ya que el número de casos de COVID-19 en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar en los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 tanto en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 como en el grupo del placebo.

Tabla 7. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 conforme a la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos* después de la primera dosis o a partir de 7 días después de la segunda dosis en el seguimiento controlado con placebo

	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])	**Placebo casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[c])**
Después de la primera dosis[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 días después de la segunda dosis[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).
* La FDA define COVID-19 grave como COVID-19 confirmada y presencia de al menos uno de los siguientes acontecimientos:

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardiaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno ≤ 93 % en el aire ambiente al nivel del mar, o cociente entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno < 300 mm Hg).
- Insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación con membrana extracorpórea [OMEC]).

- Evidencia de choque cardiocirculatorio (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mm Hg o necesidad de vasopresores).
- Disfunción renal, hepática o neurológica aguda grave.
- Ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- Muerte.

a. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
b. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
c. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
d. Eficacia evaluada en toda la población evaluable en cuanto a la eficacia disponible que recibió la primera dosis (población por intención de tratar modificada) que incluía a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio.
e. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es desde la primera dosis hasta el final del período de vigilancia.
f. Eficacia evaluada en la población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) que incluía a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio conforme a la aleatorización dentro del plazo predefinido y que no presentaban ninguna desviación importante del protocolo conforme al criterio del médico.
g. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

Eficacia e inmunogenicidad en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis inicial del estudio 2 en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (lo que representa una mediana de duración del seguimiento de > 2 meses después de la segunda dosis) sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 005 participantes que recibieron la vacuna y hubo 16 casos en los 978 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 75,3 al 100,0). En participantes con o sin evidencia de infección previa no hubo ningún caso en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 18 casos en los 1 110 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 78,1 al 100,0).

Se realizaron análisis de eficacia actualizados con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia actualizado del estudio 2 en adolescentes de 12 a 15 años de edad sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 057 participantes que recibieron la vacuna y hubo 28 casos en los 1 030 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 86,8 al 100,0) durante el periodo en el que la variante alfa era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 0 casos en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 30 casos en los 1 109 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 87,5 al 100,0).

En el estudio 2, se realizó un análisis de los títulos de neutralización del SARS-CoV-2 un mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis comparando la respuesta en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (n = 190) con la respuesta en participantes de entre 16 y 25 años de edad (n = 170).

La razón de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) de los títulos entre el grupo de entre 12 y 15 años de edad y el grupo de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,76, con un IC del 95 % bilateral de entre 1,47 y 2,10. Por consiguiente, se cumplió el criterio de no inferioridad de 1,5 veces, ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) fue > 0,67.

Eficacia e inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis
El estudio 3 es un estudio de fase 1/2/3 que consta de una parte de búsqueda de dosis de la vacuna sin enmascaramiento (fase 1) y de una parte de eficacia multicéntrica, multinacional, aleatorizada, controlada con un placebo salino y con enmascaramiento para el observador (fase 2/3) en el que se ha incluido a participantes de entre 5 y 11 años de edad. La mayoría (94,4 %) de los receptores de la vacuna aleatorizados recibieron la segunda dosis entre 19 y 23 días después de la primera dosis.

En la tabla 8 se presentan los resultados descriptivos de la eficacia de la vacuna en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2. No se observaron casos de COVID-19 ni en el grupo de la vacuna ni en el grupo del placebo en participantes con evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Tabla 8. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis: sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Fase 2/3 – Población de niños de entre 5 y 11 años de edad evaluable en cuanto a la eficacia

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 10 µg/dosis Nª = 1 305 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	**Placebo Nª = 663 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)**
Niños de entre 5 y 11 años de edad	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7, 98,3)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas incluían: fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del periodo de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

Se realizaron análisis de eficacia basados en hipótesis preespecificadas con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia del estudio 3 en niños de 5 a 11 años de edad sin evidencia de infección previa, hubo 10 casos en los 2 703 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 348 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 88,2 % (intervalo de confianza del 95 % del 76,2 al 94,7) durante el periodo en el que la variante delta era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 12 casos en los 3 018 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 511 participantes que

recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 85,7 % (intervalo de confianza del 95 % del 72,4 al 93,2).

En el estudio 3, un análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes demostró la eficacia mediante inmunogenicidad puente de las respuestas inmunitarias al comparar niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) de la parte de fase 2/3 del estudio 3 con participantes de entre 16 y 25 años de edad de la parte de fase 2/3 del estudio 2 que no tenían evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, ya que se cumplieron los criterios preespecificados de inmunogenicidad puente para la razón de la media geométrica (GMR) y la diferencia de respuesta serológica, definida la respuesta serológica como la consecución de una elevación de al menos 4 veces del NT50 frente al SARS-CoV-2 con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis).

La GMR del NT50 frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) en comparación con el valor en adultos jóvenes de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,04 (IC del 95 % bilateral: 0,93, 1,18). Entre los participantes sin evidencia previa de infección por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, el 99,2 % de los niños de entre 5 y 11 años de edad y el 99,2 % de los participantes de entre 16 y 25 años de edad presentaban una respuesta serológica 1 mes después de la segunda dosis. La diferencia en las proporciones de pacientes que presentaban una respuesta serológica entre los dos grupos de edad (niños y adultos jóvenes) fue del 0,0 % (IC del 95 % bilateral: –2,0 %, 2,2 %). Esta información se presenta en la tabla 9.

Tabla 9. Resumen de la razón de la media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 % y de la diferencia de los porcentajes de participantes con respuesta serológica – Comparación de niños de entre 5 y 11 años de edad (estudio 3) y participantes de entre 16 y 25 años de edad (estudio 2) – Participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la segunda dosis – Subgrupo de inmunogenicidad puente – Fase 2/3 – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

		Vacuna de ARNm frente a COVID-19		Entre 5 y 11 años/ entre 16 y 25 años	
		10 µg/dosis Entre 5 y 11 años Nª = 264	30 µg/dosis Entre 16 y 25 años Nª = 253		
	Punto temporal[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMR[d] (IC del 95 %[d])	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[e] (S/N)
Media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f] (GMT[c])	1 mes después de la segunda dosis	1 197,6 (1 106,1, 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5, 1 257,2)	1,04 (0,93, 1,18)	S
	Punto temporal[b]	n[g] (%) (IC del 95 %[h])	n[g] (%) (IC del 95 %[h])	Diferencia (%)[i] (IC del 95 %[j])	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[k] (S/N)
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f]	1 mes después de la segunda dosis	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (–2,0, 2,2)	S

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos.

Nota: Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (extracción de la muestra de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita de la primera dosis y 1 mes después de la segunda dosis, sin detección del SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal]) en las visitas de la primera y de la segunda dosis y con un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada con extracción de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

Nota: La respuesta serológica se define como la consecución de una elevación ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis). Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera una respuesta serológica un resultado del análisis tras la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. N = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis antes de la vacunación y 1 mes después de la segunda dosis. Estos valores también son los denominadores utilizados en los cálculos del porcentaje de las tasas de respuesta serológica.
b. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
e. Se declara inmunogenicidad puente basada en la GMT si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la GMR es superior a 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
f. El NT50 frente al SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa

USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.

g. n = número de participantes con respuesta serológica basada en el NT50 1 mes después de la segunda dosis.
h. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
i. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad).
j. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
k. Se declara inmunogenicidad puente basada en la tasa de respuesta serológica si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en la respuesta serológica es superior a –10,0 %.

Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo

Se administró una dosis de refuerzo de Comirnaty a 401 participantes seleccionados aleatoriamente en el estudio 3. La eficacia de una dosis de refuerzo en niños de entre 5 y 11 años de edad se deduce a partir de la inmunogenicidad. La inmunogenicidad en este caso se evaluó mediante el NT50 frente a la cepa de referencia del SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Los análisis del NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con los valores antes de la dosis de refuerzo demostraron un aumento sustancial de las GMT en niños de entre 5 y 11 años de edad que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis y de la dosis de refuerzo. Este análisis se resume en la tabla 10.

Tabla 10. Resumen de la media geométrica de los títulos – NT50 – Participantes sin evidencia de infección – Fase 2/3 – Conjunto de análisis de la inmunogenicidad – Entre 5 y 11 años de edad – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

	Punto temporal de obtención de muestras[a]		
Ensayo	**1 mes después de la dosis de refuerzo (n^b = 67)** **GMT^c (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la segunda dosis (n^b = 96)** **GMT^c (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la dosis de refuerzo/ 1 mes después de la segunda dosis** **GMR^d (IC del 95 %[d])**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (1 mes después de la dosis de refuerzo menos 1 mes después de la segunda dosis) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).

<u>Población pediátrica</u>

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Comirnaty en la población pediátrica en la prevención de COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Toxicidad general

Las ratas que recibieron Comirnaty por vía intramuscular (recibieron 3 dosis humanas completas una vez por semana, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal) mostraron cierto grado de edema y eritema en el lugar de inyección y un aumento del número de leucocitos (incluidos basófilos y eosinófilos) compatibles con una respuesta inflamatoria, así como vacuolización de los hepatocitos portales sin signos de lesión hepática. Todos los efectos fueron reversibles.

Genotoxicidad/carcinogenicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad. No se prevé que los componentes de la vacuna (lípidos y ARNm) tengan potencial genotóxico.

Toxicidad para la reproducción

Se investigó la toxicidad para la reproducción y el desarrollo en ratas en un estudio combinado de toxicidad para el desarrollo y fertilidad en el que se administró Comirnaty por vía intramuscular a ratas hembra antes del apareamiento y durante la gestación (recibieron 4 dosis humanas completas, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal, entre el día 21 antes del apareamiento y el día 20 de gestación). Se produjeron respuestas de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en las madres desde antes del apareamiento hasta el final del estudio el día 21 después del parto, así como en los fetos y las crías. No se observaron efectos relacionados con la vacuna en la fertilidad femenina, la gestación ni el desarrollo embriofetal o de las crías. No se dispone de datos de Comirnaty en relación con la transferencia placentaria de la vacuna o la excreción de la vacuna en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterol
Trometamol
Hidrocloruro de trometamol
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C.
La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

18 meses si se conserva a entre -90 °C y -60 °C.
Dentro del periodo de validez de 18 meses, los viales descongelados (previamente congelados) se pueden conservar a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas.

Procedimiento de descongelación
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 4 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados)
10 semanas de conservación y transporte a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 18 meses.

- Al pasar la vacuna a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, se debe anotar la fecha de caducidad actualizada en el embalaje exterior y la vacuna se debe usar o desechar antes de la fecha de caducidad actualizada. Se debe tachar la fecha de caducidad original.
- Si la vacuna se recibe a entre 2 °C y 8 °C, se debe conservar a entre 2 °C y 8 °C. Se debe haber actualizado la fecha de caducidad indicada en el embalaje exterior para reflejar la fecha de caducidad en condiciones de refrigeración y se debe haber tachado la fecha de caducidad original.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.
Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar.

Manejo de las desviaciones de la temperatura durante la conservación en condiciones de refrigeración

- Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre –2 °C y 2 °C, y dentro del periodo de validez de 10 semanas entre 2 °C y 8 °C.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C, incluidas hasta 12 horas después de la primera punción.

Esta información tiene por finalidad guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

Medicamento diluido

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 12 horas a entre 2 °C y 30 °C tras la dilución con una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %), que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Durante la conservación, reduzca al mínimo la exposición a la luz ambiente y evite la exposición directa a la luz del sol y a la luz ultravioleta.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1,3 ml de concentrado para dispersión en un vial multidosis transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color naranja con un precinto de aluminio. Cada vial contiene 10 dosis, ver sección 6.6.

Tamaño del envase: 10 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty Omicron XBB.1.5 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color naranja** y que el **nombre del producto es Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable** (niños de entre 5 y 11 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 4 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Dilución

- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.
- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con **1,3 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)**, utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.
- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 1,3 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Los viales diluidos se deben marcar con la **fecha y hora de eliminación** apropiadas.

- **Tras la dilución**, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de **12 horas**.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

Preparación de dosis de 0,2 ml

- Tras la dilución, el vial contiene 2,6 ml a partir de los cuales se pueden extraer 10 dosis de 0,2 ml.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga 0,2 ml de Comirnaty Omicron XBB.1.5 para los niños de entre 5 y 11 años de edad. Para extraer 10 dosis de un mismo vial se deben utilizar **jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,2 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,2 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/021

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/diciembre/2020
Fecha de la última renovación: 10/octubre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis dispersión inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Este medicamento es un vial monodosis o multidosis con una cápsula de cierre de color azul. No se debe diluir antes de su uso.

Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Un vial multidosis (2,25 ml) contiene 6 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Una dosis (0,3 ml) contiene 10 microgramos de raxtozinamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados, encapsulado en nanopartículas lipídicas).

El raxtozinamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión inyectable.
La vacuna es una dispersión entre transparente y ligeramente opalescente (pH: 6,9-7,9).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis dispersión inyectable está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en niños de entre 5 y 11 años de edad.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad)
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis dispersión inyectable se administra por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml para los niños de entre 5 y 11 años de edad independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19 (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Personas gravemente inmunocomprometidas de 5 años de edad y mayores
Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas conforme a las recomendaciones nacionales (ver sección 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis solo debe usarse en niños de entre 5 y 11 años de edad.

Población pediátrica
Se dispone de formulaciones pediátricas para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Para ver información detallada, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la vacuna en lactantes menores de 6 meses.

Forma de administración

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular (ver sección 6.6). No se debe diluir antes de su uso.

El lugar preferido es el músculo deltoides del brazo.

No inyecte la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o medicamento.

Para las precauciones que se deben tomar antes de administrar la vacuna, ver sección 4.4.

Para instrucciones sobre la descongelación, la manipulación y la eliminación de la vacuna, ver sección 6.6.

Viales monodosis
Los viales monodosis de Comirnaty Omicron XBB.1.5 contienen 1 dosis de 0,3 ml de vacuna.
- Extraiga una dosis única de 0,3 ml de Comirnaty Omicron XBB.1.5.
- Deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

Viales multidosis
Los viales multidosis de Comirnaty Omicron XBB.1.5 contienen 6 dosis de 0,3 ml de vacuna. Para extraer 6 dosis de un mismo vial, se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:
- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

Hipersensibilidad y anafilaxia
Se han notificado eventos de anafilaxia. El tratamiento y la supervisión médica apropiados deben estar siempre fácilmente disponibles en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se debe administrar ninguna otra dosis de la vacuna a las personas que hayan experimentado anafilaxia después de una dosis previa de Comirnaty.

Miocarditis y pericarditis
Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty. Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes (ver sección 4.8). Los datos disponibles indican que la mayoría de los casos se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados (incluidos los padres o cuidadores) que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar directrices o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Reacciones relacionadas con ansiedad
Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés (por ejemplo, mareo, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardiaca, alteración de la presión arterial, parestesia, hipoestesia y sudoración), asociadas al propio proceso de vacunación. Las reacciones relacionadas con estrés son temporales y se resuelven de forma espontánea. Se debe indicar a las personas que notifiquen los síntomas al responsable de la vacunación para su evaluación. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Enfermedad concomitante
La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación
Como con otras inyecciones intramusculares, la vacuna se debe administrar con precaución en personas que estén recibiendo tratamiento anticoagulante o en aquellas que presenten trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Personas inmunocomprometidas
No se ha evaluado la eficacia ni la seguridad de la vacuna en personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

Duración de la protección
Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna
Como con cualquier vacuna, la vacunación con Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 7 días después de la vacunación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado la administración concomitante de Comirnaty Omicron XBB.1.5 con otras vacunas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante el embarazo.

Sin embargo, una amplia cantidad de datos observacionales sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado un riesgo aumentado para desenlaces adversos de los embarazos. Aun cuando actualmente los datos sobre los desenlaces del embarazo después de la vacunación durante el primer trimestre son limitados, no se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). De acuerdo con los datos disponibles sobre otras variantes de la vacuna, Comirnaty Omicron XBB.1.5 se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante la lactancia.

Sin embargo, no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a la vacuna en madres en período de lactancia es insignificante. Los datos observacionales de mujeres en período de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han mostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Comirnaty Omicron XBB.1.5 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Comirnaty Omicron XBB.1.5 se infiere a partir de los datos de seguridad de la vacuna Comirnaty previa.

Comirnaty
Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis
En el estudio 3, un total de 3 109 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron al menos 1 dosis de la vacuna Comirnaty 10 µg aprobada inicialmente y un total de 1 538 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron un placebo. En el momento del análisis de la fase 2/3 del estudio 3 con los datos obtenidos hasta la fecha de corte de 20 de mayo de 2022, 2 206 niños (1 481 que recibieron Comirnaty 10 µg y 725 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis en el periodo de seguimiento ciego controlado con placebo. La evaluación de la seguridad en el estudio 3 está en curso.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en participantes de entre 5 y 11 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 30 %), enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (≥ 20 %), mialgia, escalofríos y diarrea (> 10 %).

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo
En un subgrupo del estudio 3, un total de 2 408 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty 10 microgramos al menos 5 meses (intervalo de entre 5,3 y 19,4 meses) después de completar la pauta primaria. El análisis del subgrupo del estudio 3 de fase 2/3 se basa en datos recopilados hasta la fecha de corte de 28 de febrero de 2023 (mediana del tiempo de seguimiento de 6,4 meses).

El perfil de seguridad global para la dosis de refuerzo fue similar al observado después de la pauta primaria. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad después de la dosis de refuerzo fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 30 %), cefalea (> 20 %), mialgia, escalofríos y enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %).

Adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis de seguimiento de seguridad a largo plazo en el estudio 2, 2 260 adolescentes (1 131 que recibieron Comirnaty y 1 129 que recibieron el placebo) tenían entre 12 y 15 años de edad. De ellos, 1 559 adolescentes (786 que recibieron Comirnaty y 773 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 90 %), fatiga y cefalea (> 70 %), mialgia y escalofríos (> 40 %), artralgia y fiebre (> 20 %).

Participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis
En el estudio 2, un total de 22 026 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 30 µg y un total de 22 021 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron un placebo (incluidos 138 y 145 adolescentes de 16 y 17 años de edad en los grupos de la vacuna y del placebo, respectivamente). Un total de 20 519 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron 2 dosis de Comirnaty.

En el momento del análisis del estudio 2 con fecha de corte de los datos de 13 de marzo de 2021 para el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de apertura del ciego del tratamiento de los participantes, un total de 25 651 (58,2 %) participantes (13 031 que recibieron Comirnaty y 12 620 que recibieron el placebo) de 16 años de edad y mayores habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis. Esto incluía un total de 15 111 participantes (7 704 que recibieron Comirnaty y 7 407 que recibieron el placebo) de entre 16 y 55 años de edad y un total de 10 540 participantes (5 327 que recibieron Comirnaty y 5 213 que recibieron el placebo) de 56 años de edad y mayores.

Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 50 %), mialgia (> 40 %), escalofríos (> 30 %), artralgia (> 20 %) y fiebre e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %), y generalmente fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en un plazo de pocos días después de la vacunación. Una edad mayor se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactogenicidad.

El perfil de seguridad en 545 participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron Comirnaty, que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, fue similar al observado en la población general.

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
Un subgrupo de los participantes de 306 adultos de entre 18 y 55 años de edad en la fase 2/3 del estudio 2 que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 6 meses (intervalo de entre 4,8 y 8,0 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 8,3 meses (intervalo de entre 1,1 y 8,5 meses) y 301 participantes habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 6 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (22 de noviembre de 2021).

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo fue similar al observado después de 2 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de entre 18 y 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 30 %), escalofríos y artralgia (> 20 %).

En el estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo, los participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (5 081 participantes) o placebo (5 044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de Comirnaty. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 2,8 meses (intervalo de entre 0,3 y 7,5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos (8 de febrero de 2022). De ellos, 1.281 participantes (895 que recibieron Comirnaty y 386 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo de Comirnaty. No se identificaron nuevas reacciones adversas a Comirnaty.

Un subgrupo de los participantes en la fase 2/3 del estudio 2 de 825 adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 11,2 meses (intervalo de entre 6,3 y 20,1 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 9,5 meses (intervalo de entre 1,5 y 10,7 meses) conforme a los datos obtenidos hasta la fecha de corte de los datos (3 de noviembre de 2022). No se identificó ninguna reacción adversa nueva de Comirnaty.

Dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19
En 5 estudios independientes sobre el uso de una dosis de refuerzo de Comirnaty en personas que habían completado la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) no se identificaron nuevos problemas de seguridad.

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 6 (fase 3), 113 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos) entre 2,6 y 8,5 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,6 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de entre 5 y 11 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 40 %), cefalea (> 20 %) y mialgia (> 10 %).

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 5 (fase 2/3), 107 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 313 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 306 participantes de 56 años de edad y mayores que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos) entre 5,4 y 16,9 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,5 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 12 años de edad y mayores fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 20 %), escalofríos (> 10 %) y artralgia (> 10 %).

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 5 años de edad y mayores

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos se presentan a continuación conforme a las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 5 años de edad y mayores

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfadenopatía[a]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria[b], angioedema[b])
	No conocida	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo[d]; letargia
	Raros	Parálisis facial periférica aguda[c]
	No conocida	Parestesia[d]; hipoestesia[d]
Trastornos cardiacos	Muy raros	Miocarditis[d]; pericarditis[d]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea[d]
	Frecuentes	Náuseas; vómitos[d]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hiperhidrosis; sudoración nocturna
	No conocida	Eritema multiforme[d]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia; mialgia
	Poco frecuentes	Dolor en la extremidad[e]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Hemorragia menstrual abundante[i]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos; fiebre[f]; hinchazón en el lugar de inyección
	Frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de inyección[h]
	Poco frecuentes	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección
	No conocida	Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna[d]; hinchazón facial[g]

a. En participantes de 5 años de edad y mayores, se notificó una frecuencia más alta de linfadenopatía después de una dosis de refuerzo (≤ 2,8 %) que después de dosis primarias (≤ 0,9 %) de la vacuna.
b. La categoría de frecuencia para la urticaria y el angioedema fue raras.
c. Durante el periodo de seguimiento de la seguridad del ensayo clínico hasta el 14 de noviembre de 2020, cuatro participantes del grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 notificaron parálisis facial periférica aguda. La aparición de parálisis facial tuvo lugar el día 37 después de la primera dosis (el participante no recibió la segunda dosis) y los días 3, 9 y 48 después de la segunda dosis. No se notificaron casos de parálisis facial periférica aguda en el grupo del placebo.
d. Reacción adversa determinada después de la autorización.
e. Hace referencia al brazo vacunado.
f. Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
g. Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
h. El enrojecimiento en el lugar de inyección se produjo con una frecuencia mayor (muy frecuente) en niños de entre 5 y 11 años de edad.
i. La mayoría de los casos no parecían ser graves y eran de carácter temporal.

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis y pericarditis
El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Comirnaty es más alto en los varones jóvenes (ver sección 4.4).

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Comirnaty. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 0,265 (IC del 95 % de 0,255 a 0,275) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días tras la segunda dosis, hubo 0,56 (IC del 95 % de 0,37 a 0,74) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas.

Datos limitados indican que el riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty en niños de entre 5 y 11 años de edad parece ser menor que entre los 12 y los 17 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se dispone de datos de sobredosis de 52 participantes en estudio incluidos en el ensayo clínico que, debido a un error en la dilución, recibieron 58 microgramos de Comirnaty. Los receptores de la vacuna no comunicaron un aumento de la reactogenicidad ni de las reacciones adversas.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar las funciones vitales y un posible tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas virales, código ATC: J07BN01

Mecanismo de acción

El ARN mensajero con nucleósidos modificados presente en Comirnaty está formulado en nanopartículas lipídicas, que posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped para dirigir la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2. El ARNm codifica una proteína S anclada a la membrana y de longitud completa con dos mutaciones puntuales en la hélice central. La mutación de estos dos aminoácidos a prolina bloquea la proteína S en una conformación prefusión preferida desde el punto de vista antigénico. La vacuna genera respuestas tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular contra el antígeno de la espícula (S), que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19.

Eficacia

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un análisis de un subgrupo del estudio 6, 103 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían recibido previamente una pauta primaria de 2 dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Los resultados incluyen los datos de inmunogenicidad de un subgrupo de comparación de participantes de entre 5 y 11 años de edad del estudio 3 que recibieron 3 dosis de Comirnaty. En los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una cuarta dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una tercera dosis de Comirnaty, el 57,3 % y el 58,4 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

La respuesta inmunitaria 1 mes después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la variante ómicron BA.4/BA.5 generalmente similares a los títulos observados en el grupo de comparación que recibió 3 dosis de Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 también dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la cepa de referencia similares a los títulos observados en el grupo de comparación.

En la tabla 2 se presentan los resultados de inmunogenicidad de la vacuna después de una dosis de refuerzo en participantes de entre 5 y 11 años de edad.

Tabla 2. Estudio 6 – Razón de la media geométrica y media geométrica de los títulos – participantes con o sin evidencia de infección – entre 5 y 11 años de edad – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Grupo de vacuna (conforme a la asignación/aleatorización)				
		Estudio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgramos Cuarta dosis y 1 mes después de la cuarta dosis		Estudio 3 Comirnaty 10 microgramos Tercera dosis y 1 mes después de la tercera dosis		Estudio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgramos
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMR[d] (IC del 95 %[d])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[e]	Prevacunación	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 mes	102	2 189,9 (1 742,8, 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8, 1 651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Cepa de referencia - NT50 (título)[e]	Prevacunación	102	2 904,0 (2 372,6, 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7, 1 658,2)	-
	1 mes	102	8 245,9 (7 108,9, 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5, 8 267,8)	-

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el ensayo especificado en el punto temporal de obtención de muestras dado.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados del ensayo y los IC correspondientes basados en el análisis de los resultados del ensayo transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente iniciales, la situación de infección posinicial y el grupo de vacuna como covariables.
e. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).

Inmunogenicidad en participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)

En un análisis de un subgrupo del estudio 5, 105 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 297 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 286 participantes de 56 años de edad y mayores que habían recibido previamente una pauta primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. En participantes de entre 12 y 17 años de edad, de entre 18 y 55 años de edad y de 56 años de edad y mayores, el 75,2 %, el 71,7 % y el 61,5 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

Los análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente a la variante ómicron BA.4-5 y frente a la cepa de referencia en participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 en comparación con un subgrupo de participantes del estudio 4 que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty mostraron superioridad de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre Comirnaty basada en la razón de la media geométrica (GMR), no inferioridad basada en la diferencia en las tasas de respuesta serológica con respecto a la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 y no inferioridad de la respuesta inmunitaria frente a la cepa de referencia basada en la GMR (tabla 3).

Los análisis de NT50 frente a la variante ómicron BA.4/BA.5 en participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 mostraron no inferioridad de la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 en los participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con los participantes de 56 años de edad y mayores basada tanto en la GMR como en la diferencia en las tasas de respuesta serológica (tabla 3).

En el estudio también se evaluó el nivel de NT50 frente a la variante ómicron BA.4-5 del SARS-CoV-2 y frente a la cepa de referencia antes de la vacunación y 1 mes después de la vacunación en participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) (tabla 4).

Tabla 3. GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 y diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 y Comirnaty en un subgrupo del estudio 4 – participantes con o sin evidencia de infección por el SARS-CoV-2 – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Estudio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad /≥ 56 años de edad**	**≥ 56 años de edad Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16)[e]	2,91 (2,45, 3,44)[f]
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56)[g]
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna ≥ 56 años de edad**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad/≥ 56 años de edad**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[j])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**

Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	–3,03 (–9,68, 3,63)[m]	26,77 (19,59, 33,95)[n]

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Nota: Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al momento inicial. Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera respuesta serológica un resultado del ensayo posterior a la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
b. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
c. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados y los IC correspondientes basados en el análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los términos del título inicial de anticuerpos neutralizantes (escala logarítmica) y del grupo de vacuna o del grupo de edad.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).
e. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67.
f. Se declara superioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 1.
g. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
h. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal previo a la vacunación y en el punto temporal para la recogida de muestras dado. Este valor es el denominador para el cálculo del porcentaje.
i. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
j. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
k. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
l. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por la categoría del título inicial de anticuerpos neutralizantes (< mediana, ≥ mediana) para la diferencia en las proporciones. La mediana de los títulos iniciales de anticuerpos neutralizantes se calculó en función de los datos agrupados de dos grupos de comparación.
m. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –10 %.
n. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –5 %.

Tabla 4. Media geométrica de los títulos – subgrupos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 del estudio 5 – antes y 1 mes después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) – participantes de 12 años de edad y mayores – con o sin evidencia de infección – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Entre 12 y 17 años de edad		Entre 18 y 55 años de edad		56 años de edad y mayores	
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	Prevacunación	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 mes	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	Prevacunación	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 mes	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.

b n = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.

c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.

d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4-5).

Comirnaty

El estudio 2 es un estudio de fase 1/2/3, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento para el observador, de selección de vacuna candidata, de búsqueda de dosis y de eficacia en participantes de 12 años de edad y mayores. La aleatorización se estratificó en función de la edad: de 12 a 15 años de edad, de 16 a 55 años de edad o de 56 años de edad y mayores, con un mínimo del 40 % de participantes en el grupo ≥ 56 años. En el estudio se excluyó a los participantes inmunocomprometidos y a aquellos que tenían un diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19. Se incluyó a participantes con enfermedad estable preexistente, definida como enfermedad que no requirió un cambio importante del tratamiento ni hospitalización por agravamiento de la enfermedad en las 6 semanas previas a la inclusión, así como a participantes con infección estable conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB).

Eficacia en participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis

En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 44 000 participantes para recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 aprobada inicialmente o del placebo. Los análisis de la eficacia incluyeron a participantes que recibieron su segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera dosis. La mayoría (93,1 %) de los receptores de la vacuna recibió la segunda dosis entre 19 días y 23 días después de la primera dosis. Está previsto realizar un seguimiento de los participantes durante un máximo de 24 meses después de la segunda dosis, para efectuar evaluaciones de la seguridad y eficacia frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 14 días antes y después de la administración de una vacuna antigripal para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 60 días antes o después de recibir

hemoderivados/productos plasmáticos o inmunoglobulinas hasta la conclusión del estudio para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19.

La población para el análisis del criterio principal de valoración de la eficacia incluyó a 36 621 participantes de 12 años de edad y mayores (18 242 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 18 379 en el grupo del placebo) sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis. Además, 134 participantes tenían entre 16 y 17 años de edad (66 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 68 en el grupo del placebo) y 1 616 participantes tenían 75 años de edad o más (804 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 812 en el grupo del placebo).

En el momento del análisis del criterio principal de valoración de la eficacia, los participantes habían sido objeto de seguimiento en busca de la aparición de COVID-19 sintomática durante un total de 2 214 personas-años para la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y durante un total de 2 222 personas-años en el grupo del placebo.

No se observaron diferencias clínicas significativas en la eficacia global de la vacuna en participantes que presentaban riesgo de COVID-19 grave, incluidos aquellos con 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave (p. ej., asma, índice de masa corporal [IMC] $\geq$ 30 kg/m^2, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

La información sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 5.

Tabla 5. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 18 198 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)[e]**
Todos los participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
De 16 a 64 años	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 años o más	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
De 65 a 74 años	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 años y mayores	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (–13,1; 100,0)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19. (*Definición de caso: [al menos 1 de] fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la última dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.

b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia. El IC no está ajustado en función de la multiplicidad.

La eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 % del 89,6 % al 97,6 %) en los participantes de 16 años de edad y mayores con o sin signos de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis de subgrupos del criterio principal de valoración de la eficacia mostraron estimaciones puntuales de la eficacia similares entre sexos, grupos étnicos y los participantes con enfermedades concomitantes asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Se realizaron análisis actualizados de eficacia con los casos adicionales de COVID-19 confirmados recogidos durante la fase de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento, que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población evaluable en cuanto a la eficacia.

La información actualizada sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2* antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) durante el período de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 20 998 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])
Todos los participantes[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años o más	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
De 65 a 74 años	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 años y mayores	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.
a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.

c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
f. Se incluyen los casos confirmados en participantes de entre 12 y 15 años de edad: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

En el análisis actualizado de la eficacia, la eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 91,1 % (IC del 95 % del 88,8 % al 93,0 %) durante el periodo en el que las variantes de Wuhan/silvestre y alfa eran las cepas circulantes predominantes en los participantes de la población evaluable en cuanto a la eficacia con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis actualizados de la eficacia por subgrupo mostraron estimaciones puntuales similares de la eficacia en los distintos sexos, grupos étnicos, regiones geográficas y participantes con enfermedades concomitantes y obesidad asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Eficacia frente a la COVID-19 grave
Los análisis actualizados de la eficacia de los criterios de valoración secundarios de la eficacia respaldaron el beneficio de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la COVID-19 grave.

A fecha de 13 de marzo de 2021, solo se presenta la eficacia de la vacuna frente a la COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 (tabla 7), ya que el número de casos de COVID-19 en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar en los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 tanto en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 como en el grupo del placebo.

Tabla 7. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 conforme a la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos* después de la primera dosis o a partir de 7 días después de la segunda dosis en el seguimiento controlado con placebo

	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])	**Placebo casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[c])**
Después de la primera dosis[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 días después de la segunda dosis[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).
* La FDA define COVID-19 grave como COVID-19 confirmada y presencia de al menos uno de los siguientes acontecimientos:

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardiaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno ≤ 93 % en el aire ambiente al nivel del mar, o cociente entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno < 300 mm Hg).
- Insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación con membrana extracorpórea [OMEC]).

- Evidencia de choque cardiocirculatorio (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mm Hg o necesidad de vasopresores).
- Disfunción renal, hepática o neurológica aguda grave.
- Ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- Muerte.

a. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
b. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
c. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
d. Eficacia evaluada en toda la población evaluable en cuanto a la eficacia disponible que recibió la primera dosis (población por intención de tratar modificada) que incluía a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio.
e. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es desde la primera dosis hasta el final del período de vigilancia.
f. Eficacia evaluada en la población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) que incluía a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio conforme a la aleatorización dentro del plazo predefinido y que no presentaban ninguna desviación importante del protocolo conforme al criterio del médico.
g. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

Eficacia e inmunogenicidad en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis inicial del estudio 2 en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (lo que representa una mediana de duración del seguimiento de > 2 meses después de la segunda dosis) sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 005 participantes que recibieron la vacuna y hubo 16 casos en los 978 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 75,3 al 100,0). En participantes con o sin evidencia de infección previa no hubo ningún caso en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 18 casos en los 1 110 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 78,1 al 100,0).

Se realizaron análisis de eficacia actualizados con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia actualizado del estudio 2 en adolescentes de 12 a 15 años de edad sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 057 participantes que recibieron la vacuna y hubo 28 casos en los 1 030 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 86,8 al 100,0) durante el periodo en el que la variante alfa era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 0 casos en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 30 casos en los 1 109 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 87,5 al 100,0).

En el estudio 2, se realizó un análisis de los títulos de neutralización del SARS-CoV-2 un mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis comparando la respuesta en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (n = 190) con la respuesta en participantes de entre 16 y 25 años de edad (n = 170).

La razón de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) de los títulos entre el grupo de entre 12 y 15 años de edad y el grupo de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,76, con un IC del 95 % bilateral de entre 1,47 y 2,10. Por consiguiente, se cumplió el criterio de no inferioridad de 1,5 veces, ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) fue > 0,67.

Eficacia e inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis
El estudio 3 es un estudio de fase 1/2/3 que consta de una parte de búsqueda de dosis de la vacuna sin enmascaramiento (fase 1) y de una parte de eficacia multicéntrica, multinacional, aleatorizada, controlada con un placebo salino y con enmascaramiento para el observador (fase 2/3) en el que se ha incluido a participantes de entre 5 y 11 años de edad. La mayoría (94,4 %) de los receptores de la vacuna aleatorizados recibieron la segunda dosis entre 19 y 23 días después de la primera dosis.

En la tabla 8 se presentan los resultados descriptivos de la eficacia de la vacuna en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2. No se observaron casos de COVID-19 ni en el grupo de la vacuna ni en el grupo del placebo en participantes con evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Tabla 8. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis: sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Fase 2/3 – Población de niños de entre 5 y 11 años de edad evaluable en cuanto a la eficacia

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 10 µg/dosis Nª = 1 305 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	**Placebo Nª = 663 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)**
Niños de entre 5 y 11 años de edad	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7, 98,3)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas incluían: fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del periodo de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

Se realizaron análisis de eficacia basados en hipótesis preespecificadas con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia del estudio 3 en niños de 5 a 11 años de edad sin evidencia de infección previa, hubo 10 casos en los 2 703 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 348 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 88,2 % (intervalo de confianza del 95 % del 76,2 al 94,7) durante el periodo en el que la variante delta era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 12 casos en los 3 018 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 511 participantes que

recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 85,7 % (intervalo de confianza del 95 % del 72,4 al 93,2).

En el estudio 3, un análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes demostró la eficacia mediante inmunogenicidad puente de las respuestas inmunitarias al comparar niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) de la parte de fase 2/3 del estudio 3 con participantes de entre 16 y 25 años de edad de la parte de fase 2/3 del estudio 2 que no tenían evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, ya que se cumplieron los criterios preespecificados de inmunogenicidad puente para la razón de la media geométrica (GMR) y la diferencia de respuesta serológica, definida la respuesta serológica como la consecución de una elevación de al menos 4 veces del NT50 frente al SARS-CoV-2 con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis).

La GMR del NT50 frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) en comparación con el valor en adultos jóvenes de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,04 (IC del 95 % bilateral: 0,93, 1,18). Entre los participantes sin evidencia previa de infección por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, el 99,2 % de los niños de entre 5 y 11 años de edad y el 99,2 % de los participantes de entre 16 y 25 años de edad presentaban una respuesta serológica 1 mes después de la segunda dosis. La diferencia en las proporciones de pacientes que presentaban una respuesta serológica entre los dos grupos de edad (niños y adultos jóvenes) fue del 0,0 % (IC del 95 % bilateral: –2,0 %, 2,2 %). Esta información se presenta en la tabla 9.

Tabla 9. Resumen de la razón de la media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 % y de la diferencia de los porcentajes de participantes con respuesta serológica – Comparación de niños de entre 5 y 11 años de edad (estudio 3) y participantes de entre 16 y 25 años de edad (estudio 2) – Participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la segunda dosis – Subgrupo de inmunogenicidad puente – Fase 2/3 – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

		Vacuna de ARNm frente a COVID-19		Entre 5 y 11 años/ entre 16 y 25 años	
		10 µg/dosis Entre 5 y 11 años Nª = 264	30 µg/dosis Entre 16 y 25 años Nª = 253		
	Punto temporal[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMR[d] (IC del 95 %[d])	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[e] (S/N)
Media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f] (GMT[c])	1 mes después de la segunda dosis	1 197,6 (1 106,1, 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5, 1 257,2)	1,04 (0,93, 1,18)	S
	Punto temporal[b]	n[g] (%) (IC del 95 %[h])	n[g] (%) (IC del 95 %[h])	Diferencia (%)[i] (IC del 95 %[j])	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[k] (S/N)
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f]	1 mes después de la segunda dosis	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (–2,0, 2,2)	S

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos.

Nota: Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (extracción de la muestra de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita de la primera dosis y 1 mes después de la segunda dosis, sin detección del SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal]) en las visitas de la primera y de la segunda dosis y con un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada con extracción de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

Nota: La respuesta serológica se define como la consecución de una elevación ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis). Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera una respuesta serológica un resultado del análisis tras la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. N = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis antes de la vacunación y 1 mes después de la segunda dosis. Estos valores también son los denominadores utilizados en los cálculos del porcentaje de las tasas de respuesta serológica.
b. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
e. Se declara inmunogenicidad puente basada en la GMT si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la GMR es superior a 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
f. El NT50 frente al SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa

USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.

g. n = número de participantes con respuesta serológica basada en el NT50 1 mes después de la segunda dosis.
h. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
i. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad).
j. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
k. Se declara inmunogenicidad puente basada en la tasa de respuesta serológica si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en la respuesta serológica es superior a –10,0 %.

Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo

Se administró una dosis de refuerzo de Comirnaty a 401 participantes seleccionados aleatoriamente en el estudio 3. La eficacia de una dosis de refuerzo en niños de entre 5 y 11 años de edad se deduce a partir de la inmunogenicidad. La inmunogenicidad en este caso se evaluó mediante el NT50 frente a la cepa de referencia del SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Los análisis del NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con los valores antes de la dosis de refuerzo demostraron un aumento sustancial de las GMT en niños de entre 5 y 11 años de edad que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis y de la dosis de refuerzo. Este análisis se resume en la tabla 10.

Tabla 10. Resumen de la media geométrica de los títulos – NT50 – Participantes sin evidencia de infección – Fase 2/3 – Conjunto de análisis de la inmunogenicidad – Entre 5 y 11 años de edad – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

	Punto temporal de obtención de muestras[a]		
Ensayo	**1 mes después de la dosis de refuerzo (n^b = 67)** **GMT^c (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la segunda dosis (n^b = 96)** **GMT^c (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la dosis de refuerzo/ 1 mes después de la segunda dosis** **GMR^d (IC del 95 %[d])**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (1 mes después de la dosis de refuerzo menos 1 mes después de la segunda dosis) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).

<u>Población pediátrica</u>

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Comirnaty en la población pediátrica en la prevención de COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Toxicidad general

Las ratas que recibieron Comirnaty por vía intramuscular (recibieron 3 dosis humanas completas una vez por semana, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal) mostraron cierto grado de edema y eritema en el lugar de inyección y un aumento del número de leucocitos (incluidos basófilos y eosinófilos) compatibles con una respuesta inflamatoria, así como vacuolización de los hepatocitos portales sin signos de lesión hepática. Todos los efectos fueron reversibles.

Genotoxicidad/carcinogenicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad. No se prevé que los componentes de la vacuna (lípidos y ARNm) tengan potencial genotóxico.

Toxicidad para la reproducción

Se investigó la toxicidad para la reproducción y el desarrollo en ratas en un estudio combinado de toxicidad para el desarrollo y fertilidad en el que se administró Comirnaty por vía intramuscular a ratas hembra antes del apareamiento y durante la gestación (recibieron 4 dosis humanas completas, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal, entre el día 21 antes del apareamiento y el día 20 de gestación). Se produjeron respuestas de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en las madres desde antes del apareamiento hasta el final del estudio el día 21 después del parto, así como en los fetos y las crías. No se observaron efectos relacionados con la vacuna en la fertilidad femenina, la gestación ni el desarrollo embriofetal o de las crías. No se dispone de datos de Comirnaty en relación con la transferencia placentaria de la vacuna o la excreción de la vacuna en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterol
Trometamol
Hidrocloruro de trometamol
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C.
La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

18 meses si se conserva a entre –90 °C y –60 °C.
Dentro del periodo de validez de 18 meses, los viales descongelados (previamente congelados) se pueden conservar a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas.

Procedimiento de descongelación
Viales monodosis
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales monodosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales multidosis
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales multidosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 6 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados)
Conservación y transporte durante 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 18 meses.

- Al pasar la vacuna a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, se debe anotar la fecha de caducidad actualizada en el embalaje exterior y la vacuna se debe usar o desechar antes de la fecha de caducidad actualizada. Se debe tachar la fecha de caducidad original.
- Si la vacuna se recibe a entre 2 °C y 8 °C, se debe conservar a entre 2 °C y 8 °C. Se debe haber actualizado la fecha de caducidad indicada en el embalaje exterior para reflejar la fecha de caducidad en condiciones de refrigeración y se debe haber tachado la fecha de caducidad original.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar.

Manejo de las desviaciones de la temperatura durante la conservación en condiciones de refrigeración

- Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre –2 °C y 2 °C durante el periodo de validez de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C, incluidas hasta 12 horas después de la primera punción.

Esta información tiene por finalidad guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

Viales abiertos

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 12 horas a entre 2 °C y 30 °C, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya los riesgos de contaminación microbiana, el producto se

debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Durante la conservación, reduzca al mínimo la exposición a la luz ambiente y evite la exposición directa a la luz del sol y a la luz ultravioleta.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y la primera apertura, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

La dispersión Comirnaty Omicron XBB.1.5 se suministra en un vial transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color azul con un precinto de aluminio.

Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.
Un vial multidosis (2,25 ml) contiene 6 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Tamaño del envase de viales monodosis: 10 viales.

Tamaño del envase de viales multidosis: 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty Omicron XBB.1.5 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color azul** y que el **nombre del producto es Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis dispersión inyectable** (niños de entre 5 y 11 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
  - Viales monodosis: un envase de 10 viales monodosis puede tardar 2 horas en descongelarse.
  - Viales multidosis: un envase de 10 viales multidosis puede tardar 6 horas en descongelarse.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Preparación de dosis de 0,3 ml

- Mezcle suavemente los viales invirtiéndolos diez veces antes de su uso. No los agite.
- Antes de mezclarla, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas de color entre blanco y blanquecino.
- Después de mezclarla, la vacuna debe tener el aspecto de una dispersión entre transparente y ligeramente opalescente sin partículas visibles. No utilice la vacuna si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo:
  - Viales monodosis
    - Extraiga una dosis única de 0,3 ml de vacuna.
    - Deseche el vial y el volumen sobrante.
  - Viales multidosis
    - Los viales multidosis contienen 6 dosis de 0,3 ml cada una.
    - Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
    - Extraiga 0,3 ml de Comirnaty Omicron XBB.1.5 para los niños de entre 5 y 11 años de edad.

  Para extraer 6 dosis de un mismo vial se deben **utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Anote la hora y la fecha apropiadas en el vial. Deseche la vacuna que no ha sido utilizada 12 horas después de la primera punción.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viales monodosis

EU/1/20/1528/022

Viales multidosis

EU/1/20/1528/023

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/diciembre/2020
Fecha de la última renovación: 10/octubre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Envase	**Dosis por envase (ver las secciones 4.2 y 6.6)**	**Contenido por dosis**
Vial multidosis (0,4 ml) (cápsula de cierre de color granate)	10 dosis de 0,2 ml tras la dilución	Una dosis (0,2 ml) contiene 3 microgramos de raxtozinamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados, encapsulado en nanopartículas lipídicas).
Vial multidosis (0,48 ml) (cápsula de cierre de color amarillo)	3 dosis de 0,3 ml tras la dilución	Una dosis (0,3 ml) contiene 3 microgramos de raxtozinamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados, encapsulado en nanopartículas lipídicas).

El raxtozinamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para dispersión inyectable (concentrado estéril).
La vacuna es una dispersión de color entre blanco y blanquecino (pH: 6,9-7,9).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad sin antecedentes de haber completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o de infección previa por el SARS-CoV-2
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramos/dosis se administra por vía intramuscular tras la dilución en una pauta primaria de 3 dosis. Se recomienda administrar la segunda dosis 3 semanas

después de la primera dosis seguida de una tercera dosis administrada al menos 8 semanas después de la segunda dosis (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Si un niño cumple 5 años de edad entre sus dosis de la pauta primaria, deberá completar la pauta primaria con el mismo nivel de dosis de 3 microgramos.

Lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad con antecedentes de haber completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o de infección previa por el SARS-CoV-2
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramos/dosis se administra por vía intramuscular tras la dilución como dosis única para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Personas gravemente inmunocomprometidas de entre 6 meses y 4 años de edad
Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas conforme a las recomendaciones nacionales (ver sección 4.4).

Intercambiabilidad
La pauta primaria puede consistir en cualquier vacuna Comirnaty previa o actual, sin superar el número total de dosis necesarias como pauta primaria. La pauta primaria solo se debe administrar una vez.

No se ha establecido la intercambiabilidad de Comirnaty con vacunas frente a COVID-19 de otros fabricantes.

Población pediátrica
Se dispone de formulaciones pediátricas para los niños de entre 5 y 11 años de edad. Para ver información detallada, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la vacuna en lactantes menores de 6 meses.

Forma de administración

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular tras la dilución (ver sección 6.6).

Cápsula de cierre de color granate (vial de 10 dosis)
Tras la dilución, los viales con una **cápsula de cierre de color granate** de Comirnaty Omicron XBB.1.5 contienen **10 dosis de 0,2 ml** de vacuna. Para extraer 10 dosis de un mismo vial, se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:
- Cada dosis debe contener **0,2 ml** de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de **0,2 ml**, deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

Cápsula de cierre de color amarillo (vial de 3 dosis)
Tras la dilución, los viales con una **cápsula de cierre de color amarillo** de Comirnaty Omicron XBB.1.5 contienen **3 dosis de 0,3 ml** de vacuna. Se pueden utilizar jeringas y agujas convencionales para extraer 3 dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:
- Cada dosis debe contener **0,3 ml** de vacuna.

- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de **0,3 ml**, deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

En lactantes de entre 6 y menos de 12 meses de edad, el lugar de inyección recomendado es la cara anterolateral del muslo. En personas de 1 año de edad y mayores, el lugar de inyección recomendado es la cara anterolateral del muslo o el músculo deltoides.

No inyecte la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o medicamento.

Para las precauciones que se deben tomar antes de administrar la vacuna, ver sección 4.4.

Para instrucciones sobre la descongelación, la manipulación y la eliminación de la vacuna, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

Hipersensibilidad y anafilaxia
Se han notificado eventos de anafilaxia. El tratamiento y la supervisión médica apropiados deben estar siempre fácilmente disponibles en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se debe administrar ninguna otra dosis de la vacuna a las personas que hayan experimentado anafilaxia después de una dosis previa de Comirnaty.

Miocarditis y pericarditis
Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty. Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes (ver sección 4.8). Los datos disponibles indican que la mayoría de los casos se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados (incluidos los padres o cuidadores) que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar directrices o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Reacciones relacionadas con ansiedad
Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés (por ejemplo, mareo, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardiaca, alteración de la presión arterial, parestesia, hipoestesia y sudoración), asociadas al propio proceso de vacunación. Las reacciones relacionadas con estrés son temporales y se resuelven de forma espontánea. Se debe indicar a las personas que notifiquen los síntomas al responsable de la vacunación para su evaluación. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Enfermedad concomitante
La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación
Como con otras inyecciones intramusculares, la vacuna se debe administrar con precaución en personas que estén recibiendo tratamiento anticoagulante o en aquellas que presenten trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Personas inmunocomprometidas
No se ha evaluado la eficacia ni la seguridad de la vacuna en personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

Duración de la protección
Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna
Como con cualquier vacuna, la vacunación con Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 7 días después de la vacunación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado la administración concomitante de Comirnaty Omicron XBB.1.5 con otras vacunas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable no está indicado en personas mayores de 5 años de edad.

Para información detallada sobre el uso en personas mayores de 5 años de edad, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Comirnaty Omicron XBB.1.5 sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Comirnaty Omicron XBB.1.5 se infiere a partir de los datos de seguridad de las vacunas Comirnaty previas.

Comirnaty
Lactantes de entre 6 y 23 meses de edad: después de 3 dosis
En un análisis del estudio 3 (fase 2/3), 2 176 lactantes (1 458 recibieron la vacuna Comirnaty 3 microgramos aprobada inicialmente y 718 recibieron un placebo) tenían entre 6 y 23 meses de edad. Según los datos del periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos de 28 de febrero de 2023, 720 lactantes de entre 6 y 23 meses de edad que recibieron una pauta primaria de 3 dosis (483 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 237 recibieron un placebo) han sido objeto de seguimiento durante una mediana de 1,7 meses después de la tercera dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes en lactantes de entre 6 y 23 meses de edad que recibieron alguna dosis de la pauta primaria fueron irritabilidad (> 60 %), somnolencia (> 40 %), disminución del apetito (> 30 %), dolor a la palpación en el lugar de inyección (> 20 %), enrojecimiento en el lugar de inyección y fiebre (> 10 %).

Niños de entre 2 y 4 años de edad: después de 3 dosis
En un análisis del estudio 3 (fase 2/3), 3 541 niños (2 368 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 1 173 recibieron un placebo) tenían entre 2 y 4 años de edad. Según los datos del periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos de 28 de febrero de 2023, 1 268 niños de entre 2 y 4 años de edad que recibieron una pauta primaria de 3 dosis (863 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 405 recibieron un placebo) han sido objeto de seguimiento durante una mediana de 2,2 meses después de la tercera dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 2 y 4 años de edad que recibieron alguna dosis de la pauta primaria fueron dolor en el lugar de inyección y fatiga (> 40 %), enrojecimiento en el lugar de inyección y fiebre (> 10 %).

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis
En el estudio 3, un total de 3 109 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 10 µg y un total de 1 538 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron un placebo. En el momento del análisis de la fase 2/3 del estudio 3 con los datos obtenidos hasta la fecha de corte de 20 de mayo de 2022, 2 206 niños (1 481 que recibieron Comirnaty 10 µg y 725 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis en el periodo de seguimiento ciego controlado con placebo. La evaluación de la seguridad en el estudio 3 está en curso.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en participantes de entre 5 y 11 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 30 %), enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (≥ 20 %), mialgia, escalofríos y diarrea (> 10 %).

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo
En un subgrupo del estudio 3, un total de 2 408 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty 10 microgramos al menos 5 meses (intervalo de entre 5,3 y 19,4 meses) después de completar la pauta primaria. El análisis del subgrupo del estudio 3 de fase 2/3 se basa en datos recopilados hasta la fecha de corte de 28 de febrero de 2023 (mediana del tiempo de seguimiento de 6,4 meses).

El perfil de seguridad global para la dosis de refuerzo fue similar al observado después de la pauta primaria. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad después de la dosis de refuerzo fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 30 %), cefalea (> 20 %), mialgia, escalofríos y enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %).

Adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis de seguimiento de seguridad a largo plazo en el estudio 2, 2 260 adolescentes (1 131 que recibieron Comirnaty y 1 129 que recibieron el placebo) tenían entre 12 y 15 años de edad. De ellos, 1 559 adolescentes (786 que recibieron Comirnaty y 773 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 90 %), fatiga y cefalea (> 70 %), mialgia y escalofríos (> 40 %), artralgia y fiebre (> 20 %).

Participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis
En el estudio 2, un total de 22 026 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 30 µg y un total de 22 021 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron un placebo (incluidos 138 y 145 adolescentes de 16 y 17 años de edad en los grupos de la vacuna y del placebo, respectivamente). Un total de 20 519 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron 2 dosis de Comirnaty.

En el momento del análisis del estudio 2 con fecha de corte de los datos de 13 de marzo de 2021 para el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de apertura del ciego del tratamiento de los participantes, un total de 25 651 (58,2 %) participantes (13 031 que recibieron Comirnaty y 12 620 que recibieron el placebo) de 16 años de edad y mayores habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis. Esto incluía un total de 15 111 participantes (7 704 que recibieron Comirnaty y 7 407 que recibieron el placebo) de entre 16 y 55 años de edad y un total de 10 540 participantes (5 327 que recibieron Comirnaty y 5 213 que recibieron el placebo) de 56 años de edad y mayores.

Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 50 %), mialgia (> 40 %), escalofríos (> 30 %), artralgia (> 20 %) y fiebre e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %), y generalmente fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en un plazo de pocos días después de la vacunación. Una edad mayor se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactogenicidad.

El perfil de seguridad en 545 participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron Comirnaty, que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, fue similar al observado en la población general.

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
Un subgrupo de los participantes de 306 adultos de entre 18 y 55 años de edad en la fase 2/3 del estudio 2 que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 6 meses (intervalo de entre 4,8 y 8,0 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 8,3 meses (intervalo de entre 1,1 y 8,5 meses) y 301 participantes habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 6 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (22 de noviembre de 2021).

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo fue similar al observado después de 2 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de entre 18 y 55 años de edad fueron dolor

en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 30 %), escalofríos y artralgia (> 20 %).

En el estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo, los participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (5 081 participantes) o placebo (5 044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de Comirnaty. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 2,8 meses (intervalo de entre 0,3 y 7,5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos (8 de febrero de 2022). De ellos, 1.281 participantes (895 que recibieron Comirnaty y 386 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo de Comirnaty. No se identificaron nuevas reacciones adversas a Comirnaty.

Un subgrupo de los participantes en la fase 2/3 del estudio 2 de 825 adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 11,2 meses (intervalo de entre 6,3 y 20,1 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 9,5 meses (intervalo de entre 1,5 y 10,7 meses) conforme a los datos obtenidos hasta la fecha de corte de los datos (3 de noviembre de 2022). No se identificó ninguna reacción adversa nueva de Comirnaty.

Dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19
En 5 estudios independientes sobre el uso de una dosis de refuerzo de Comirnaty en personas que habían completado la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) no se identificaron nuevos problemas de seguridad (ver sección 5.1).

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Lactantes de entre 6 y 23 meses de edad: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 6 (fase 3), 39 participantes de entre 6 y 23 meses de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos) entre 2,1 y 8,6 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,7 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de entre 6 y 23 meses de edad fueron irritabilidad (> 20 %), disminución del apetito (> 10 %) y somnolencia (> 10 %).

Niños de entre 2 y 4 años de edad: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 6 (fase 3), 124 participantes de entre 2 y 4 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos) entre 2,2 y 8,6 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,8 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de entre 2 y 4 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 30 %) y fatiga (> 20 %).

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 6 (fase 3), 113 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty

Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos) entre 2,6 y 8,5 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,6 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de entre 5 y 11 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 40 %), cefalea (> 20 %) y mialgia (> 10 %).

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 5 (fase 2/3), 107 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 313 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 306 participantes de 56 años de edad y mayores que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos) entre 5,4 y 16,9 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,5 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 12 años de edad y mayores fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 20 %), escalofríos (> 10 %) y artralgia (> 10 %).

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 6 meses de edad y mayores

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos se presentan a continuación conforme a las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 6 meses de edad y mayores

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfadenopatía[a]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema[i], prurito, urticaria, angioedema[b])
	No conocida	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad[k]
	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea; somnolencia[k]
	Poco frecuentes	Mareo[d]; letargia
	Raros	Parálisis facial periférica aguda[c]
	No conocida	Parestesia[d]; hipoestesia[d]
Trastornos cardiacos	Muy raros	Miocarditis[d]; pericarditis[d]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea[d]
	Frecuentes	Náuseas; vómitos[d]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hiperhidrosis; sudoración nocturna
	No conocida	Eritema multiforme[d]

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia; mialgia
	Poco frecuentes	Dolor en la extremidad[e]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Hemorragia menstrual abundante[l]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección; dolor a la palpación en el lugar de inyección[k] fatiga; escalofríos; fiebre[f]; hinchazón en el lugar de inyección
	Frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de inyección[h]
	Poco frecuentes	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección
	No conocida	Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna[d]; hinchazón facial[g]

a. En participantes de 5 años de edad y mayores, se notificó una frecuencia más alta de linfadenopatía después de una dosis de refuerzo (≤ 2,8 %) que después de dosis primarias (≤ 0,9 %) de la vacuna.
b. La categoría de frecuencia para el angioedema fue raras.
c. Durante el periodo de seguimiento de la seguridad del ensayo clínico hasta el 14 de noviembre de 2020, cuatro participantes del grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 notificaron parálisis facial periférica aguda. La aparición de parálisis facial tuvo lugar el día 37 después de la primera dosis (el participante no recibió la segunda dosis) y los días 3, 9 y 48 después de la segunda dosis. No se notificaron casos de parálisis facial periférica aguda en el grupo del placebo.
d. Reacción adversa determinada después de la autorización.
e. Hace referencia al brazo vacunado.
f. Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
g. Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
h. El enrojecimiento en el lugar de inyección se produjo con una frecuencia mayor (muy frecuente) en participantes de entre 6 meses y 11 años de edad.
i. La categoría de frecuencia para el exantema fue frecuentes en los participantes de entre 6 y 23 meses de edad.
j. La categoría de frecuencia para la disminución del apetito fue muy frecuentes en los participantes de entre 6 y 23 meses de edad.
k. La irritabilidad, el dolor a la palpación en el lugar de inyección y la somnolencia corresponden a participantes de entre 6 y 23 meses de edad.
l. La mayoría de los casos no parecían ser graves y eran de carácter temporal.

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis y pericarditis
El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Comirnaty es más alto en los varones jóvenes (ver sección 4.4).

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Comirnaty. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 0,265 (IC del 95 % de 0,255 a 0,275) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días tras la segunda dosis, hubo 0,56 (IC del 95 % de 0,37 a 0,74) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas.

Datos limitados indican que el riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty en niños de entre 5 y 11 años de edad parece ser menor que entre los 12 y los 17 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se dispone de datos de sobredosis de 52 participantes en estudio incluidos en el ensayo clínico que, debido a un error en la dilución, recibieron 58 microgramos de Comirnaty. Los receptores de la vacuna no comunicaron un aumento de la reactogenicidad ni de las reacciones adversas.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar las funciones vitales y un posible tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas virales, código ATC: J07BN01

Mecanismo de acción

El ARN mensajero con nucleósidos modificados presente en Comirnaty está formulado en nanopartículas lipídicas, que posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped para dirigir la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2. El ARNm codifica una proteína S anclada a la membrana y de longitud completa con dos mutaciones puntuales en la hélice central. La mutación de estos dos aminoácidos a prolina bloquea la proteína S en una conformación prefusión preferida desde el punto de vista antigénico. La vacuna genera respuestas tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular contra el antígeno de la espícula (S), que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19.

Eficacia

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Inmunogenicidad en lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un análisis de un subgrupo del estudio 6, 60 participantes de entre 6 meses y 4 años de edad recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos) después de recibir 3 dosis previas de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión. Los resultados incluyen los datos de inmunogenicidad de un subgrupo de comparación de participantes de entre 6 meses y 4 años de edad del estudio 3 que recibieron 3 dosis de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión.

Un mes después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis), una dosis de refuerzo con Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos) dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la variante ómicron BA.4-5 más altos (independientemente de la situación inicial respecto del SARS-CoV-2) en comparación con los títulos del grupo de comparación que recibió 3 dosis de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos) también dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la cepa de referencia similares a los títulos observados en el grupo de comparación.

En la tabla 2 se presentan los resultados de inmunogenicidad de la vacuna después de una dosis de refuerzo en participantes de entre 6 meses y 4 años de edad.

Tabla 2. Media geométrica de los títulos – subgrupo del estudio 6 – participantes con o sin evidencia de infección – entre 6 meses y 4 años de edad – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Grupo de edad	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Grupo de vacuna (conforme a la asignación/aleatorización)			
			Estudio 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 microgramos Cuarta dosis y 1 mes después de la cuarta dosis		Estudio 3 Comirnaty 3 microgramos Tercera dosis y 1 mes después de la tercera dosis	
			n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	Entre 6 meses y 4 años	Prevacunación	54	192,5 (120,4, 307,8)	54	70,5 (51,1, 97,2)
		1 mes	58	1 695,2 (1 151,8, 2 494,9)	54	607,9 (431,1, 857,2)
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	Entre 6 meses y 4 años	Prevacunación	57	2 678,1 (1 913,0, 3 749,2)	53	776,8 (536,4, 1 125,0)
		1 mes	58	9 733,0 (7 708,2, 12 289,6)	53	9 057,3 (7 223,4, 11 356,8)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal de obtención de muestras dado.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).

Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un análisis de un subgrupo del estudio 6, 103 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían recibido previamente una pauta primaria de 2 dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Los resultados incluyen los datos de inmunogenicidad de un subgrupo de comparación de participantes de entre 5 y 11 años de edad del estudio 3 que recibieron 3 dosis de Comirnaty. En los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una cuarta dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una tercera dosis de Comirnaty, el 57,3 % y el 58,4 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

La respuesta inmunitaria 1 mes después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la variante ómicron BA.4/BA.5 generalmente similares a los títulos observados en el grupo de comparación que recibió 3 dosis de Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 también dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la cepa de referencia similares a los títulos observados en el grupo de comparación.

En la tabla 3 se presentan los resultados de inmunogenicidad de la vacuna después de una dosis de refuerzo en participantes de entre 5 y 11 años de edad.

Tabla 3. Estudio 6 – Razón de la media geométrica y media geométrica de los títulos – participantes con o sin evidencia de infección – entre 5 y 11 años de edad – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Grupo de vacuna (conforme a la asignación/aleatorización)				
		Estudio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgramos Cuarta dosis y 1 mes después de la cuarta dosis		Estudio 3 Comirnaty 10 microgramos Tercera dosis y 1 mes después de la tercera dosis		Estudio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgramos
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMR[d] (IC del 95 %[d])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[e]	Prevacunación	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 mes	102	2 189,9 (1 742,8, 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8, 1 651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Cepa de referencia - NT50 (título)[e]	Prevacunación	102	2 904,0 (2 372,6, 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7, 1 658,2)	-
	1 mes	102	8 245,9 (7 108,9, 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5, 8 267,8)	-

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el ensayo especificado en el punto temporal de obtención de muestras dado.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados del ensayo y los IC correspondientes basados en el análisis de los resultados del ensayo transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente iniciales, la situación de infección posinicial y el grupo de vacuna como covariables.
e. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).

Inmunogenicidad en participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)

En un análisis de un subgrupo del estudio 5, 105 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 297 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 286 participantes de 56 años de edad y mayores que habían recibido previamente una pauta primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. En participantes de entre 12 y 17 años de edad, de entre 18 y 55 años de edad y de 56 años de edad y mayores, el 75,2 %, el 71,7 % y el 61,5 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

Los análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente a la variante ómicron BA.4-5 y frente a la cepa de referencia en participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 en comparación con un subgrupo de participantes del estudio 4 que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty mostraron superioridad de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre Comirnaty basada en la razón de la media geométrica (GMR), no inferioridad basada en la diferencia en las tasas de respuesta serológica con respecto a la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 y no inferioridad de la respuesta inmunitaria frente a la cepa de referencia basada en la GMR (tabla 4).

Los análisis de NT50 frente a la variante ómicron BA.4/BA.5 en participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 mostraron no inferioridad de la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 en los participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con los participantes de 56 años de edad y mayores basada tanto en la GMR como en la diferencia en las tasas de respuesta serológica (tabla 4).

En el estudio también se evaluó el nivel de NT50 frente a la variante ómicron BA.4-5 del SARS-CoV-2 y frente a la cepa de referencia antes de la vacunación y 1 mes después de la vacunación en participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) (tabla 5).

Tabla 4. GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 y diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 y Comirnaty en un subgrupo del estudio 4 – participantes con o sin evidencia de infección por el SARS-CoV-2 – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Estudio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad /≥ 56 años de edad**	**≥ 56 años de edad Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16)[e]	2,91 (2,45, 3,44)[f]
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56)[g]
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna ≥ 56 años de edad**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad/≥ 56 años de edad**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[j])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	–3,03 (–9,68, 3,63)[m]	26,77 (19,59, 33,95)[n]

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Nota: Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al momento inicial. Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera respuesta serológica un resultado del ensayo posterior a la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
b. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
c. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados y los IC correspondientes basados en el análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los términos del título inicial de anticuerpos neutralizantes (escala logarítmica) y del grupo de vacuna o del grupo de edad.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).
e. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67.
f. Se declara superioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 1.
g. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
h. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal previo a la vacunación y en el punto temporal para la recogida de muestras dado. Este valor es el denominador para el cálculo del porcentaje.
i. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
j. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
k. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
l. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por la categoría del título inicial de anticuerpos neutralizantes (< mediana, ≥ mediana) para la diferencia en las proporciones. La mediana de los títulos iniciales de anticuerpos neutralizantes se calculó en función de los datos agrupados de dos grupos de comparación.
m. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –10 %.
n. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –5 %.

Tabla 5. Media geométrica de los títulos – subgrupos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 del estudio 5 – antes y 1 mes después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) – participantes de 12 años de edad y mayores – con o sin evidencia de infección – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Entre 12 y 17 años de edad		Entre 18 y 55 años de edad		56 años de edad y mayores	
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	Prevacunación	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 mes	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	Prevacunación	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 mes	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.

b n = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.

c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.

d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4-5).

Comirnaty

El estudio 2 es un estudio de fase 1/2/3, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento para el observador, de selección de vacuna candidata, de búsqueda de dosis y de eficacia en participantes de 12 años de edad y mayores. La aleatorización se estratificó en función de la edad: de 12 a 15 años de edad, de 16 a 55 años de edad o de 56 años de edad y mayores, con un mínimo del 40 % de participantes en el grupo ≥ 56 años. En el estudio se excluyó a los participantes inmunocomprometidos y a aquellos que tenían un diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19. Se incluyó a participantes con enfermedad estable preexistente, definida como enfermedad que no requirió un cambio importante del tratamiento ni hospitalización por agravamiento de la enfermedad en las 6 semanas previas a la inclusión, así como a participantes con infección estable conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB).

Eficacia en participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis

En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 44 000 participantes para recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 aprobada inicialmente o del placebo. Los análisis de la eficacia incluyeron a participantes que recibieron su segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera dosis. La mayoría (93,1 %) de los receptores de la vacuna recibió la segunda dosis entre 19 días y 23 días después de la primera dosis. Está previsto realizar un seguimiento de los participantes durante un máximo de 24 meses después de la segunda dosis, para efectuar evaluaciones de la seguridad y eficacia frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 14 días antes y después de la administración de una vacuna antigripal para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 60 días antes o después de recibir

hemoderivados/productos plasmáticos o inmunoglobulinas hasta la conclusión del estudio para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19.

La población para el análisis del criterio principal de valoración de la eficacia incluyó a 36 621 participantes de 12 años de edad y mayores (18 242 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 18 379 en el grupo del placebo) sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis. Además, 134 participantes tenían entre 16 y 17 años de edad (66 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 68 en el grupo del placebo) y 1 616 participantes tenían 75 años de edad o más (804 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 812 en el grupo del placebo).

En el momento del análisis del criterio principal de valoración de la eficacia, los participantes habían sido objeto de seguimiento en busca de la aparición de COVID-19 sintomática durante un total de 2 214 personas-años para la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y durante un total de 2 222 personas-años en el grupo del placebo.

No se observaron diferencias clínicas significativas en la eficacia global de la vacuna en participantes que presentaban riesgo de COVID-19 grave, incluidos aquellos con 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave (p. ej., asma, índice de masa corporal [IMC] $\geq$ 30 kg/m^2, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

La información sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 18 198 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)[e]**
Todos los participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
De 16 a 64 años	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 años o más	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
De 65 a 74 años	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 años y mayores	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (–13,1; 100,0)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19. (*Definición de caso: [al menos 1 de] fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la última dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.

b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia. El IC no está ajustado en función de la multiplicidad.

La eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 % del 89,6 % al 97,6 %) en los participantes de 16 años de edad y mayores con o sin signos de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis de subgrupos del criterio principal de valoración de la eficacia mostraron estimaciones puntuales de la eficacia similares entre sexos, grupos étnicos y los participantes con enfermedades concomitantes asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Se realizaron análisis actualizados de eficacia con los casos adicionales de COVID-19 confirmados recogidos durante la fase de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento, que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población evaluable en cuanto a la eficacia.

La información actualizada sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 7.

Tabla 7. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2* antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) durante el período de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 20 998 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])
Todos los participantes[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años o más	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
De 65 a 74 años	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 años y mayores	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.
a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.

c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
f. Se incluyen los casos confirmados en participantes de entre 12 y 15 años de edad: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

En el análisis actualizado de la eficacia, la eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 91,1 % (IC del 95 % del 88,8 % al 93,0 %) durante el periodo en el que las variantes de Wuhan/silvestre y alfa eran las cepas circulantes predominantes en los participantes de la población evaluable en cuanto a la eficacia con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis actualizados de la eficacia por subgrupo mostraron estimaciones puntuales similares de la eficacia en los distintos sexos, grupos étnicos, regiones geográficas y participantes con enfermedades concomitantes y obesidad asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Eficacia frente a la COVID-19 grave
Los análisis actualizados de la eficacia de los criterios de valoración secundarios de la eficacia respaldaron el beneficio de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la COVID-19 grave.

A fecha de 13 de marzo de 2021, solo se presenta la eficacia de la vacuna frente a la COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 (tabla 8), ya que el número de casos de COVID-19 en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar en los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 tanto en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 como en el grupo del placebo.

Tabla 8. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 conforme a la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos* después de la primera dosis o a partir de 7 días después de la segunda dosis en el seguimiento controlado con placebo

	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])	**Placebo casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[c])**
Después de la primera dosis[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 días después de la segunda dosis[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).
* La FDA define COVID-19 grave como COVID-19 confirmada y presencia de al menos uno de los siguientes acontecimientos:

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardiaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno ≤ 93 % en el aire ambiente al nivel del mar, o cociente entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno < 300 mm Hg).
- Insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación con membrana extracorpórea [OMEC]).

- Evidencia de choque cardiocirculatorio (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mm Hg o necesidad de vasopresores).
- Disfunción renal, hepática o neurológica aguda grave.
- Ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- Muerte.

a. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
b. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
c. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
d. Eficacia evaluada en toda la población evaluable en cuanto a la eficacia disponible que recibió la primera dosis (población por intención de tratar modificada) que incluía a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio.
e. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es desde la primera dosis hasta el final del período de vigilancia.
f. Eficacia evaluada en la población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) que incluía a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio conforme a la aleatorización dentro del plazo predefinido y que no presentaban ninguna desviación importante del protocolo conforme al criterio del médico.
g. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

Eficacia e inmunogenicidad en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis inicial del estudio 2 en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (lo que representa una mediana de duración del seguimiento de > 2 meses después de la segunda dosis) sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 005 participantes que recibieron la vacuna y hubo 16 casos en los 978 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 75,3 al 100,0). En participantes con o sin evidencia de infección previa no hubo ningún caso en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 18 casos en los 1 110 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 78,1 al 100,0).

Se realizaron análisis de eficacia actualizados con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia actualizado del estudio 2 en adolescentes de 12 a 15 años de edad sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 057 participantes que recibieron la vacuna y hubo 28 casos en los 1 030 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 86,8 al 100,0) durante el periodo en el que la variante alfa era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 0 casos en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 30 casos en los 1 109 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 87,5 al 100,0).

En el estudio 2, se realizó un análisis de los títulos de neutralización del SARS-CoV-2 un mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis comparando la respuesta en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (n = 190) con la respuesta en participantes de entre 16 y 25 años de edad (n = 170).

La razón de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) de los títulos entre el grupo de entre 12 y 15 años de edad y el grupo de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,76, con un IC del 95 % bilateral de entre 1,47 y 2,10. Por consiguiente, se cumplió el criterio de no inferioridad de 1,5 veces, ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) fue > 0,67.

Eficacia e inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis
El estudio 3 es un estudio de fase 1/2/3 que consta de una parte de búsqueda de dosis de la vacuna sin enmascaramiento (fase 1) y de una parte de eficacia multicéntrica, multinacional, aleatorizada, controlada con un placebo salino y con enmascaramiento para el observador (fase 2/3) en el que se ha incluido a participantes de entre 5 y 11 años de edad. La mayoría (94,4 %) de los receptores de la vacuna aleatorizados recibieron la segunda dosis entre 19 y 23 días después de la primera dosis.

En la tabla 9 se presentan los resultados descriptivos de la eficacia de la vacuna en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2. No se observaron casos de COVID-19 ni en el grupo de la vacuna ni en el grupo del placebo en participantes con evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Tabla 9. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis: sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Fase 2/3 – Población de niños de entre 5 y 11 años de edad evaluable en cuanto a la eficacia

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 10 µg/dosis Na = 1 305 casos n1b Tiempo de vigilanciac (n2d)	**Placebo Na = 663 casos n1b Tiempo de vigilanciac (n2d)**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)**
Niños de entre 5 y 11 años de edad	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7, 98,3)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas incluían: fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del periodo de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

Se realizaron análisis de eficacia basados en hipótesis preespecificadas con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia del estudio 3 en niños de 5 a 11 años de edad sin evidencia de infección previa, hubo 10 casos en los 2 703 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 348 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 88,2 % (intervalo de confianza del 95 % del 76,2 al 94,7) durante el periodo en el que la variante delta era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 12 casos en los 3 018 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 511 participantes que

recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 85,7 % (intervalo de confianza del 95 % del 72,4 al 93,2).

En el estudio 3, un análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes demostró la eficacia mediante inmunogenicidad puente de las respuestas inmunitarias al comparar niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) de la parte de fase 2/3 del estudio 3 con participantes de entre 16 y 25 años de edad de la parte de fase 2/3 del estudio 2 que no tenían evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, ya que se cumplieron los criterios preespecificados de inmunogenicidad puente para la razón de la media geométrica (GMR) y la diferencia de respuesta serológica, definida la respuesta serológica como la consecución de una elevación de al menos 4 veces del NT50 frente al SARS-CoV-2 con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis).

La GMR del NT50 frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) en comparación con el valor en adultos jóvenes de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,04 (IC del 95 % bilateral: 0,93, 1,18). Entre los participantes sin evidencia previa de infección por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, el 99,2 % de los niños de entre 5 y 11 años de edad y el 99,2 % de los participantes de entre 16 y 25 años de edad presentaban una respuesta serológica 1 mes después de la segunda dosis. La diferencia en las proporciones de pacientes que presentaban una respuesta serológica entre los dos grupos de edad (niños y adultos jóvenes) fue del 0,0 % (IC del 95 % bilateral: –2,0 %, 2,2 %). Esta información se presenta en la tabla 10.

Tabla 10. Resumen de la razón de la media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 % y de la diferencia de los porcentajes de participantes con respuesta serológica – Comparación de niños de entre 5 y 11 años de edad (estudio 3) y participantes de entre 16 y 25 años de edad (estudio 2) – Participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la segunda dosis – Subgrupo de inmunogenicidad puente – Fase 2/3 – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

		Vacuna de ARNm frente a COVID-19		Entre 5 y 11 años/ entre 16 y 25 años	
		10 µg/dosis Entre 5 y 11 años Nª = 264	30 µg/dosis Entre 16 y 25 años Nª = 253		
	Punto temporal[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMR[d] (IC del 95 %[d])	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[e] (S/N)
Media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f] (GMT[c])	1 mes después de la segunda dosis	1 197,6 (1 106,1, 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5, 1 257,2)	1,04 (0,93, 1,18)	S
	Punto temporal[b]	n[g] (%) (IC del 95 %[h])	n[g] (%) (IC del 95 %[h])	Diferencia (%)[i] (IC del 95 %[j])	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[k] (S/N)
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f]	1 mes después de la segunda dosis	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (–2,0, 2,2)	S

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos.

Nota: Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (extracción de la muestra de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita de la primera dosis y 1 mes después de la segunda dosis, sin detección del SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal]) en las visitas de la primera y de la segunda dosis y con un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada con extracción de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

Nota: La respuesta serológica se define como la consecución de una elevación ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis). Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera una respuesta serológica un resultado del análisis tras la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. N = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis antes de la vacunación y 1 mes después de la segunda dosis. Estos valores también son los denominadores utilizados en los cálculos del porcentaje de las tasas de respuesta serológica.
b. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
e. Se declara inmunogenicidad puente basada en la GMT si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la GMR es superior a 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
f. El NT50 frente al SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa

USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.

g. n = número de participantes con respuesta serológica basada en el NT50 1 mes después de la segunda dosis.
h. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
i. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad).
j. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
k. Se declara inmunogenicidad puente basada en la tasa de respuesta serológica si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en la respuesta serológica es superior a –10,0 %.

Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo

Se administró una dosis de refuerzo de Comirnaty a 401 participantes seleccionados aleatoriamente en el estudio 3. La eficacia de una dosis de refuerzo en niños de entre 5 y 11 años de edad se deduce a partir de la inmunogenicidad. La inmunogenicidad en este caso se evaluó mediante el NT50 frente a la cepa de referencia del SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Los análisis del NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con los valores antes de la dosis de refuerzo demostraron un aumento sustancial de las GMT en niños de entre 5 y 11 años de edad que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis y de la dosis de refuerzo. Este análisis se resume en la tabla 11.

Tabla 11. Resumen de la media geométrica de los títulos – NT50 – Participantes sin evidencia de infección – Fase 2/3 – Conjunto de análisis de la inmunogenicidad – Entre 5 y 11 años de edad – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

	Punto temporal de obtención de muestras[a]		
Ensayo	**1 mes después de la dosis de refuerzo (n^b = 67) GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la segunda dosis (n^b = 96) GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la dosis de refuerzo/ 1 mes después de la segunda dosis GMR[d] (IC del 95 %[d])**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (1 mes después de la dosis de refuerzo menos 1 mes después de la segunda dosis) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).

Eficacia e inmunogenicidad de una pauta primaria de 3 dosis en lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad

El análisis de la eficacia del estudio 3 se realizó en la población combinada de participantes de entre 6 meses y 4 años de edad basado en casos confirmados entre 873 participantes en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 381 participantes en el grupo del placebo (razón de aleatorización de 2:1) que recibieron las 3 dosis de la intervención del estudio durante el periodo de seguimiento con enmascaramiento cuando la variante ómicron del SARS-CoV-2 (BA.2) era la variante predominante en circulación (fecha de corte de los datos de 17 de junio de 2022).

Los resultados de eficacia de la vacuna después de la tercera dosis en participantes de entre 6 meses y 4 años de edad se presentan en la tabla 12.

Tabla 12. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la tercera dosis –Periodo de seguimiento con enmascaramiento – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la tercera dosis – Fase 2/3 – Entre 6 meses y 4 años de edad – Población evaluable en cuanto a la eficacia (tercera dosis)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la tercera dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 3 µg/dosis N[a] = 873 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 381 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])**
De 6 meses a 4 años[e]	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8, 87,6)
De 2 a 4 años	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6, 89,4)
De 6 a 23 meses	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7, 94,7)

Abreviaturas: SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

* Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la tercera dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en las visitas de la primera dosis, 1 mes después de la segunda dosis [si está disponible] y la tercera dosis [si está disponible] y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas del estudio de la primera, la segunda y la tercera dosis y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN [hisopo nasal] en cualquier visita no programada antes de 7 días después de recibir la tercera dosis) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la tercera dosis hasta el final del periodo de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral del 95 % de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.

La eficacia de la vacuna en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar a la observada en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2.

Se cumplieron los criterios de COVID-19 grave (descritos en el protocolo, basados en la definición de la FDA y modificados para niños) en 12 casos (8 con la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 4 con el placebo) entre los participantes de entre 6 meses y 4 años de edad. Entre los participantes de entre 6 y 23 meses de edad, se cumplieron los criterios de COVID-19 grave en 3 casos (2 con la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 1 con el placebo).

Se han realizado análisis de inmunogenicidad en el subgrupo de inmunogenicidad puente de 82 participantes del estudio 3 de entre 6 y 23 meses de edad y 143 participantes del estudio 3 de entre 2 y 4 años de edad sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la tercera dosis basados en una fecha de corte de los datos de 29 de abril de 2022.

Se compararon los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 entre un subgrupo de inmunogenicidad de participantes de fase 2/3 de entre 6 y 23 meses de edad y de entre 2 y 4 años de edad del estudio 3 1 mes después de la pauta primaria de tres dosis y un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes de fase 2/3 del estudio 2 de entre 16 y 25 años de edad 1 mes después de la pauta primaria de dos dosis, utilizando un ensayo de microneutralización frente a la cepa de referencia (USA_WA1/2020).

Los análisis principales de inmunogenicidad puente compararon la media geométrica de los títulos (utilizando una razón de la media geométrica [GMR]) y las tasas de respuesta serológica (definida como la consecución de al menos un aumento por un factor de cuatro en el NT50 frente al SARS-CoV-2 con respecto a antes de la primera dosis) en la población evaluable en cuanto a inmunogenicidad de participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la tercera dosis en participantes de entre 6 y 23 meses de edad y de entre 2 y 4 años de edad y hasta 1 mes después de la segunda dosis en participantes de entre 16 y 25 años de edad. Se cumplieron los criterios preespecificados de inmunogenicidad puente para la GMR y para la diferencia en la respuesta serológica en ambos grupos de edad (tabla 13).

Tabla 13. GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 y diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación – Subgrupo de inmunogenicidad puente – Participantes de entre 6 meses y 4 años de edad (estudio 3) 1 mes después de la tercera dosis y participantes de entre 16 y 25 años de edad (estudio 2) 1 mes después de la segunda dosis – Sin evidencia de infección por el SARS-CoV-2 – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad puente

GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación							
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)[e]							
Edad	**N[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b]) (1 mes después de la tercera dosis)**	**Edad**	**N[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b]) (1 mes después de la segunda dosis)**	**Edad**	**GMR[c,d] (IC del 95 %)**
De 2 a 4 años	143	1 535,2 (1 388,2, 1 697,8)	De 16 a 25 años	170	1 180,0 (1 066,6, 1 305,4)	De 2 a 4 años/De 16 a 25 años	1,30 (1,13, 1,50)
De 6 a 23 meses	82	1 406,5 (1 211,3, 1 633,1)	De 16 a 25 años	170	1 180,0 (1 066,6, 1 305,4)	De 6 a 23 meses/De 16 a 25 años	1,19 (1,00, 1,42)
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación							
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)[e]							
Edad	**N[a]**	**n[f] (%) (IC del 95 %[g]) (1 mes después de la tercera dosis)**	**Edad**	**N[a]**	**n[f] (%) (IC del 95 %[g]) (1 mes después de la segunda dosis)**	**Edad**	**Porcentaje de diferencia en las tasas de respuesta serológica[h] (IC del 95 %[i])[j]**
De 2 a 4 años	141	141(100,0) (97,4, 100,0)	De 16 a 25 años	170	168 (98,8) (95,8, 99,9)	De 2 a 4 años/De 16 a 25 años	1,2 (1,5, 4,2)
De 6 a 23 meses	80	80 (100,0) (95,5, 100,0)	De 16 a 25 años	170	168 (98,8) (95,8, 99,9)	De 6 a 23 meses/De 16 a 25 años	1,2 (3,4, 4,2)

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos

neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.
Nota: Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (extracción de la muestra de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis [estudio 2] o 1 mes después de la tercera dosis [estudio 3]) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en las visitas de la primera dosis, de la tercera dosis [estudio 3] y 1 mes después de la segunda dosis [estudio 2] o 1 mes después de la tercera dosis [estudio 3], sin detección del SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas del estudio de la primera, de la segunda y de la tercera dosis [estudio 3] y con un resultado negativo mediante TAAN [hisopo nasal] en cualquier visita no programada con extracción de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis [estudio 2] o 1 mes después de la tercera dosis [estudio 3]) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.
Nota: La respuesta serológica se define como la consecución de una elevación ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis). Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera una respuesta serológica un resultado del análisis tras la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. N = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados para las GMT y número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado en el momento inicial y a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados para las tasas de respuesta serológica.
b. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
c. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (grupo de menor edad menos grupo de entre 16 y 25 años de edad) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
d. Para cada grupo de menor edad (de 2 a 4 años, de 6 a 23 meses), se declara inmunogenicidad puente basada en la GMR si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la razón GMR es superior a 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
e. El NT50 frente al SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.
f. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados.
g. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
h. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (grupo de menor edad menos grupo de entre 16 y 25 años de edad).
i. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
j. Para cada grupo de menor edad (de 2 a 4 años, de 6 a 23 meses), se declara inmunogenicidad puente basada en la tasa de respuesta serológica si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la diferencia de las proporciones es superior a –10,0 % siempre que se cumplan los criterios de inmunogenicidad puente basados en la GMR.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Comirnaty en la población pediátrica en la prevención de COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Toxicidad general

Las ratas que recibieron Comirnaty por vía intramuscular (recibieron 3 dosis humanas completas una vez por semana, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal) mostraron cierto grado de edema y eritema en el lugar de inyección y un aumento del número de leucocitos (incluidos basófilos y eosinófilos) compatibles con una respuesta inflamatoria, así como vacuolización de los hepatocitos portales sin signos de lesión hepática. Todos los efectos fueron reversibles.

Genotoxicidad/carcinogenicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad. No se prevé que los componentes de la vacuna (lípidos y ARNm) tengan potencial genotóxico.

Toxicidad para la reproducción

Se investigó la toxicidad para la reproducción y el desarrollo en ratas en un estudio combinado de toxicidad para el desarrollo y fertilidad en el que se administró Comirnaty por vía intramuscular a ratas hembra antes del apareamiento y durante la gestación (recibieron 4 dosis humanas completas, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal, entre el día 21 antes del apareamiento y el día 20 de gestación). Se produjeron respuestas de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en las madres desde antes del apareamiento hasta el final del estudio el día 21 después del parto, así como en los fetos y las crías. No se observaron efectos relacionados con la vacuna en la fertilidad femenina, la gestación ni el desarrollo embriofetal o de las crías. No se dispone de datos de Comirnaty en relación con la transferencia placentaria de la vacuna o la excreción de la vacuna en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterol
Trometamol
Hidrocloruro de trometamol
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C.
La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

18 meses si se conserva a entre -90 °C y -60 °C.
Dentro del periodo de validez de 18 meses, los viales descongelados (previamente congelados) se pueden conservar a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas.

Procedimiento de descongelación
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados)
10 semanas de conservación y transporte a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 18 meses.

- Al pasar la vacuna a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, se debe anotar la fecha de caducidad actualizada en el embalaje exterior y la vacuna se debe usar o desechar antes de la fecha de caducidad actualizada. Se debe tachar la fecha de caducidad original.
- Si la vacuna se recibe a entre 2 °C y 8 °C, se debe conservar a entre 2 °C y 8 °C. Se debe haber actualizado la fecha de caducidad indicada en el embalaje exterior para reflejar la fecha de caducidad en condiciones de refrigeración y se debe haber tachado la fecha de caducidad original.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.
Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar.

Manejo de las desviaciones de la temperatura durante la conservación en condiciones de refrigeración

- Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre –2 °C y 2 °C, y dentro del periodo de validez de 10 semanas entre 2 °C y 8 °C.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C, incluidas hasta 12 horas después de la primera punción.

Esta información tiene por finalidad guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

Medicamento diluido

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 12 horas a entre 2 °C y 30 °C tras la dilución con una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %), que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Durante la conservación, reduzca al mínimo la exposición a la luz ambiente y evite la exposición directa a la luz del sol y a la luz ultravioleta.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cápsula de cierre de color granate (vial de 10 dosis)

0,4 ml de concentrado para dispersión en un vial multidosis transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una **cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color granate** con un precinto de aluminio. Cada vial contiene **10 dosis**, ver sección 6.6.

Tamaño del envase: 10 viales.

Cápsula de cierre de color amarillo (vial de 3 dosis)

0,48 ml de concentrado para dispersión en un vial multidosis transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una **cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color amarillo** con un precinto de aluminio. Cada vial contiene **3 dosis**, ver sección 6.6.

Tamaño del envase: 10 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cápsula de cierre de color granate (vial de 10 dosis)

*Instrucciones para la manipulación antes del uso para un vial con una **cápsula de cierre de color granate***
Comirnaty Omicron XBB.1.5 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color granate** y que el **nombre del producto es Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable** (lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta o una cápsula de cierre de un color diferente, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 2 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

*Dilución para un vial con una **cápsula de cierre de color granate***

- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.
- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con **2,2 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)**, utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.
- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 2,2 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.

- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Los viales diluidos se deben marcar con la **fecha y hora de eliminación** apropiadas.
- **Tras la dilución**, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de **12 horas**.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

*Preparación de dosis de **0,2 ml** utilizando un vial con una **cápsula de cierre de color granate***

- Tras la dilución, el vial contiene 2,6 ml a partir de los cuales se pueden extraer **10 dosis** de **0,2 ml**.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga **0,2 ml** de Comirnaty Omicron XBB.1.5 para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad.
  Para extraer 10 dosis de un mismo vial se deben utilizar **jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener **0,2 ml** de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de **0,2 ml**, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Cápsula de cierre de color amarillo (vial de 3 dosis)

*Instrucciones para la manipulación antes del uso para un vial con una **cápsula de cierre de color amarillo***

Comirnaty Omicron XBB.1.5 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color amarillo** y que el **nombre del producto es Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable** (lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta o una cápsula de cierre de un color diferente, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 2 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

*Dilución para un vial con una **cápsula de cierre de color amarillo***

- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.
- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con **1,1 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)**, utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.
- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 1,1 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Los viales diluidos se deben marcar con la **fecha y hora de eliminación** apropiadas.
- **Tras la dilución**, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de **12 horas**.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

*Preparación de dosis de **0,3 ml** utilizando un vial con una **cápsula de cierre de color amarillo***

- Tras la dilución, el vial contiene 1,58 ml a partir de los cuales se pueden extraer **3 dosis** de **0,3 ml**.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga **0,3 ml** de Comirnaty Omicron XBB.1.5 para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Se pueden utilizar **jeringas y agujas convencionales** para extraer 3 dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener **0,3 ml** de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de **0,3 ml**, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cápsula de cierre de color granate (vial de 10 dosis)

EU/1/20/1528/024

Cápsula de cierre de color amarillo (vial de 3 dosis)

EU/1/20/1528/026

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/diciembre/2020
Fecha de la última renovación: 10/octubre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comirnaty JN.1 30 microgramos/dosis dispersión inyectable
Comirnaty JN.1 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en jeringa precargada
Vacuna de ARNm frente a COVID-19

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Este medicamento es un vial monodosis o multidosis o una jeringa precargada monodosis. El vial monodosis y el vial multidosis tienen una cápsula de cierre de color gris. No se debe diluir antes de su uso.

Tabla 1. Composición cualitativa y cuantitativa de Comirnaty JN.1 30 microgramos/dosis

Presentación del producto	**Envase**	**Dosis por envase (ver las secciones 4.2 y 6.6)**	**Contenido por dosis**
Comirnaty JN.1 30 microgramos/dosis dispersión inyectable	Vial monodosis	1 dosis de 0,3 ml	Una dosis (0,3 ml) contiene 30 microgramos de bretovamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados, encapsulado en nanopartículas lipídicas).
	Vial multidosis (2,25 ml)	6 dosis de 0,3 ml	
Comirnaty JN.1 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en jeringa precargada	Jeringa precargada	1 dosis de 0,3 ml	

El bretovamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (Omicron JN.1).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión inyectable.
La vacuna es una dispersión de color entre blanco y blanquecino (pH: 6,9-7,9).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty JN.1 30 microgramos/dosis dispersión inyectable está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en personas de 12 años de edad y mayores.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Personas de 12 años de edad y mayores
Comirnaty JN.1 30 microgramos/dosis se administra por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml para las personas de 12 años de edad y mayores independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19 (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty JN.1 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Personas gravemente inmunocomprometidas de 12 años de edad y mayores
Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas conforme a las recomendaciones nacionales (ver sección 4.4).

Población pediátrica
Se dispone de formulaciones pediátricas para los lactantes de 6 meses de edad y mayores y los niños menores de 12 años de edad. Para ver información detallada, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la vacuna en lactantes menores de 6 meses.

Población de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada ≥ 65 años de edad.

Forma de administración

Comirnaty JN.1 30 microgramos/dosis dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular (ver sección 6.6). No se debe diluir antes de su uso.

El lugar preferido es el músculo deltoides del brazo.

No inyecte la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o medicamento.

Para las precauciones que se deben tomar antes de administrar la vacuna, ver sección 4.4.

Para instrucciones sobre la descongelación, la manipulación y la eliminación de la vacuna, ver sección 6.6.

Viales monodosis
Los viales monodosis de Comirnaty JN.1 contienen 1 dosis de 0,3 ml de vacuna.
- Extraiga una dosis única de 0,3 ml de Comirnaty JN.1.
- Deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

Viales multidosis
Los viales multidosis de Comirnaty JN.1 contienen 6 dosis de 0,3 ml de vacuna. Para extraer 6 dosis de un mismo vial, se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:
- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.

- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

Jeringas precargadas
- Cada jeringa precargada monodosis de Comirnaty JN.1 contiene 1 dosis de 0,3 ml de la vacuna.
- Acople una aguja adecuada para inyección intramuscular y administre todo el volumen.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

Hipersensibilidad y anafilaxia
Se han notificado eventos de anafilaxia. El tratamiento y la supervisión médica apropiados deben estar siempre fácilmente disponibles en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se debe administrar ninguna otra dosis de la vacuna a las personas que hayan experimentado anafilaxia después de una dosis previa de Comirnaty.

Miocarditis y pericarditis
Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty. Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes (ver sección 4.8). Los datos disponibles indican que la mayoría de los casos se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados (incluidos los padres o cuidadores) que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar directrices o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Reacciones relacionadas con ansiedad
Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés (por ejemplo, mareo, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardiaca, alteración de la presión arterial, parestesia, hipoestesia y sudoración), asociadas al propio proceso de vacunación. Las reacciones relacionadas con estrés son temporales y se resuelven de forma espontánea. Se debe indicar a las personas que notifiquen los síntomas al responsable de la vacunación para su evaluación. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Enfermedad concomitante
La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación
Como con otras inyecciones intramusculares, la vacuna se debe administrar con precaución en personas que estén recibiendo tratamiento anticoagulante o en aquellas que presenten trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Personas inmunocomprometidas
No se ha evaluado la eficacia ni la seguridad de la vacuna en personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Comirnaty JN.1 puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

Duración de la protección
Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna
Como con cualquier vacuna, la vacunación con Comirnaty JN.1 puede no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 7 días después de la vacunación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Comirnaty JN.1 se puede administrar de forma concomitante con la vacuna antigripal estacional.

Las diferentes vacunas inyectables se deben administrar en lugares de inyección diferentes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty JN.1 durante el embarazo.

Sin embargo, una amplia cantidad de datos observacionales sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado un riesgo aumentado para desenlaces adversos de los embarazos. Aun cuando actualmente los datos sobre los desenlaces del embarazo después de la vacunación durante el primer trimestre son limitados, no se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). De acuerdo con los datos disponibles sobre otras variantes de la vacuna, Comirnaty JN.1 se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty JN.1 durante la lactancia.

Sin embargo, no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a la vacuna en madres en período de lactancia es insignificante. Los datos observacionales de mujeres en período de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han mostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty JN.1 puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Comirnaty JN.1 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Comirnaty JN.1 se infiere a partir de los datos de seguridad de las vacunas Comirnaty previas.

Comirnaty 30 µg
Participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis
En el estudio 2, un total de 22 026 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron al menos 1 dosis de la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente y un total de 22 021 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron un placebo (incluidos 138 y 145 adolescentes de 16 y 17 años de edad en los grupos de la vacuna y del placebo, respectivamente). Un total de 20 519 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron 2 dosis de Comirnaty.

En el momento del análisis del estudio 2 con fecha de corte de los datos de 13 de marzo de 2021 para el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de apertura del ciego del tratamiento de los participantes, un total de 25 651 (58,2 %) participantes (13 031 que recibieron Comirnaty y 12 620 que recibieron el placebo) de 16 años de edad y mayores habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis. Esto incluía un total de 15 111 participantes (7 704 que recibieron Comirnaty y 7 407 que recibieron el placebo) de entre 16 y 55 años de edad y un total de 10 540 participantes (5 327 que recibieron Comirnaty y 5 213 que recibieron el placebo) de 56 años de edad y mayores.

Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 50 %), mialgia (> 40 %), escalofríos (> 30 %), artralgia (> 20 %) y fiebre e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %), y generalmente fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en un plazo de pocos días después de la vacunación. Una edad mayor se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactogenicidad.

El perfil de seguridad en 545 participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron Comirnaty, que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, fue similar al observado en la población general.

Adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis de seguimiento de seguridad a largo plazo en el estudio 2, 2 260 adolescentes (1 131 que recibieron Comirnaty y 1 129 que recibieron el placebo) tenían entre 12 y 15 años de edad. De ellos, 1 559 adolescentes (786 que recibieron Comirnaty y 773 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis de Comirnaty.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de

inyección (> 90 %), fatiga y cefalea (> 70 %), mialgia y escalofríos (> 40 %), artralgia y fiebre (> 20 %).

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
Un subgrupo de los participantes de 306 adultos de entre 18 y 55 años de edad en la fase 2/3 del estudio 2 que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 6 meses (intervalo de entre 4,8 y 8,0 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 8,3 meses (intervalo de entre 1,1 y 8,5 meses) y 301 participantes habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 6 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (22 de noviembre de 2021).

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo fue similar al observado después de 2 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de entre 18 y 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 30 %), escalofríos y artralgia (> 20 %).

En el estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo, los participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (5 081 participantes) o placebo (5 044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de Comirnaty. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 2,8 meses (intervalo de entre 0,3 y 7,5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos (8 de febrero de 2022). De ellos, 1.281 participantes (895 que recibieron Comirnaty y 386 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo de Comirnaty. No se identificaron nuevas reacciones adversas a Comirnaty.

Un subgrupo de los participantes en la fase 2/3 del estudio 2 de 825 adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 11,2 meses (intervalo de entre 6,3 y 20,1 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 9,5 meses (intervalo de entre 1,5 y 10,7 meses) conforme a los datos obtenidos hasta la fecha de corte de los datos (3 de noviembre de 2022). No se identificó ninguna reacción adversa nueva de Comirnaty.

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de dosis de refuerzo posteriores
La seguridad de una dosis de refuerzo de Comirnaty en participantes de 12 años de edad y mayores se infiere a partir de los datos de seguridad de estudios de una dosis de refuerzo de Comirnaty en participantes de 18 años de edad y mayores.

Un subgrupo de 325 adultos de entre 18 y ≤ 55 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty entre 90 y 180 días después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,4 meses hasta una fecha de corte de los datos de 11 de marzo de 2022. Las reacciones adversas más frecuentes en estos participantes fueron dolor en el lugar de inyección (> 70 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 40 %), mialgia y escalofríos (> 20 %) y artralgia (> 10 %).

En un subgrupo del estudio 4 (fase 3), 305 adultos mayores de 55 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty entre 5 y 12 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,7 meses hasta una fecha de corte de los datos de 16 de mayo de 2022. El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty fue similar al observado después de la dosis de refuerzo (tercera dosis) de Comirnaty. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes mayores de 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 40 %), cefalea (> 20 %), mialgia y escalofríos (> 10 %).

Dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19

En 5 estudios independientes sobre el uso de una dosis de refuerzo de Comirnaty en personas que habían completado la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) no se identificaron nuevos problemas de seguridad (ver sección 5.1).

Comirnaty adaptada a la variante ómicron

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (cuarta dosis)

En un subgrupo del estudio 5 (fase 2/3), 107 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 313 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 306 participantes de 56 años de edad y mayores que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos) entre 5,4 y 16,9 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,5 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 12 años de edad y mayores fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 20 %), escalofríos (> 10 %) y artralgia (> 10 %).

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 12 años de edad y mayores

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos se presentan a continuación conforme a las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas en los ensayos clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 12 años de edad y mayores

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfadenopatía[a]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria[b], angioedema[b])
	No conocida	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo[d]; letargia
	Raros	Parálisis facial periférica aguda[c]

	No conocida	Parestesia[d]; hipoestesia[d]
Trastornos cardiacos	Muy raros	Miocarditis[d]; pericarditis[d]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea[d]
	Frecuentes	Náuseas; vómitos[d]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hiperhidrosis; sudoración nocturna
	No conocida	Eritema multiforme[d]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia; mialgia
	Poco frecuentes	Dolor en la extremidad[e]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Hemorragia menstrual abundante[h]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos; fiebre[f]; hinchazón en el lugar de inyección
	Frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de inyección
	Poco frecuentes	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección
	No conocida	Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna[d]; hinchazón facial[g]

a. En participantes de 5 años de edad y mayores, se notificó una frecuencia más alta de linfadenopatía después de una dosis de refuerzo (≤ 2,8 %) que después de dosis primarias (≤ 0,9 %) de la vacuna.
b. La categoría de frecuencia para la urticaria y el angioedema fue raras.
c. Durante el periodo de seguimiento de la seguridad del ensayo clínico hasta el 14 de noviembre de 2020, cuatro participantes del grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 notificaron parálisis facial periférica aguda. La aparición de parálisis facial tuvo lugar el día 37 después de la primera dosis (el participante no recibió la segunda dosis) y los días 3, 9 y 48 después de la segunda dosis. No se notificaron casos de parálisis facial periférica aguda en el grupo del placebo.
d. Reacción adversa determinada después de la autorización.
e. Hace referencia al brazo vacunado.
f. Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
g. Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
h. La mayoría de los casos no parecían ser graves y eran de carácter temporal.

Seguridad con la administración concomitante de vacunas

En el estudio 8, un estudio de fase 3, se comparó a participantes de entre 18 y 64 años de edad que recibieron Comirnaty administrada de forma concomitante con la vacuna antigripal inactivada estacional (VAIE) tetravalente seguida de un placebo 1 mes después con participantes que recibieron una vacuna antigripal inactivada con un placebo seguida de Comirnaty sola 1 mes después (n = 553-564 participantes en cada grupo). Notificaron acontecimientos de reactogenicidad con mayor frecuencia los participantes que recibieron Comirnaty administrada con la VAIE tetravalente que los participantes que recibieron Comirnaty sola, pero en general los eventos de reactogenicidad fueron principalmente de intensidad entre leve y moderada. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el grupo de administración concomitante y después de Comirnaty sola fueron dolor en el lugar de inyección (86,2 % y 84,4 %, respectivamente), cansancio (64,0 % y 50,8 %, respectivamente) y cefalea (47,2 % y 37,8 %, respectivamente).

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis y pericarditis
El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Comirnaty es más alto en los varones jóvenes (ver sección 4.4).

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Comirnaty. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 0,265 (IC del 95 % de 0,255 a 0,275) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10 000, en comparación con las

personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días tras la segunda dosis, hubo 0,56 (IC del 95 % de 0,37 a 0,74) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas.

Datos limitados indican que el riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty en niños de entre 5 y 11 años de edad parece ser menor que entre los 12 y los 17 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se dispone de datos de sobredosis de 52 participantes en estudio incluidos en el ensayo clínico que, debido a un error en la dilución, recibieron 58 microgramos de Comirnaty. Los receptores de la vacuna no comunicaron un aumento de la reactogenicidad ni de las reacciones adversas.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar las funciones vitales y un posible tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas virales, código ATC: J07BN01

Mecanismo de acción

El ARN mensajero con nucleósidos modificados presente en Comirnaty está formulado en nanopartículas lipídicas, que posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped para dirigir la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2. El ARNm codifica una proteína S anclada a la membrana y de longitud completa con dos mutaciones puntuales en la hélice central. La mutación de estos dos aminoácidos a prolina bloquea la proteína S en una conformación prefusión preferida desde el punto de vista antigénico. La vacuna genera respuestas tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular contra el antígeno de la espícula (S), que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19.

Eficacia

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Inmunogenicidad en participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un análisis de un subgrupo del estudio 5, 105 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 297 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 286 participantes de 56 años de edad y mayores que habían recibido previamente una pauta primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. En participantes de entre 12 y 17 años de edad, de entre 18 y 55 años de edad y de 56 años de edad y mayores, el 75,2 %, el 71,7 % y el 61,5 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

Los análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente a la variante ómicron BA.4-5 y frente a la cepa de referencia en participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 en

comparación con un subgrupo de participantes del estudio 4 que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty mostraron superioridad de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre Comirnaty basada en la razón de la media geométrica (GMR), no inferioridad basada en la diferencia en las tasas de respuesta serológica con respecto a la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 y no inferioridad de la respuesta inmunitaria frente a la cepa de referencia basada en la GMR (tabla 3).

Los análisis de NT50 frente a la variante ómicron BA.4/BA.5 en participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 mostraron no inferioridad de la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 en los participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con los participantes de 56 años de edad y mayores basada tanto en la GMR como en la diferencia en las tasas de respuesta serológica (tabla 3).

En el estudio también se evaluó el nivel de NT50 frente a la variante ómicron BA.4-5 del SARS-CoV-2 y frente a la cepa de referencia antes de la vacunación y 1 mes después de la vacunación en participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) (tabla 4).

Tabla 3. GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 y diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 y Comirnaty en un subgrupo del estudio 4 – participantes con o sin evidencia de infección por el SARS-CoV-2 – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Estudio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad /≥ 56 años de edad**	**≥ 56 años de edad Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16)[e]	2,91 (2,45, 3,44)[f]
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56)[g]
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna ≥ 56 años de edad**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad/≥ 56 años de edad**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[j])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**

Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	–3,03 (–9,68, 3,63)[m]	26,77 (19,59, 33,95)[n]

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Nota: Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al momento inicial. Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera respuesta serológica un resultado del ensayo posterior a la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
b. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
c. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados y los IC correspondientes basados en el análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los términos del título inicial de anticuerpos neutralizantes (escala logarítmica) y del grupo de vacuna o del grupo de edad.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).
e. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67.
f. Se declara superioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 1.
g. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
h. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal previo a la vacunación y en el punto temporal para la recogida de muestras dado. Este valor es el denominador para el cálculo del porcentaje.
i. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
j. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
k. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
l. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por la categoría del título inicial de anticuerpos neutralizantes (< mediana, ≥ mediana) para la diferencia en las proporciones. La mediana de los títulos iniciales de anticuerpos neutralizantes se calculó en función de los datos agrupados de dos grupos de comparación.
m. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –10 %.
n. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –5 %.

Tabla 4. Media geométrica de los títulos – subgrupos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 del estudio 5 – antes y 1 mes después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) – participantes de 12 años de edad y mayores – con o sin evidencia de infección – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Entre 12 y 17 años de edad		Entre 18 y 55 años de edad		56 años de edad y mayores	
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	Prevacunación	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 mes	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	Prevacunación	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 mes	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
b n = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4-5).

Comirnaty 30 µg

El estudio 2 es un estudio de fase 1/2/3, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento para el observador, de selección de vacuna candidata, de búsqueda de dosis y de eficacia en participantes de 12 años de edad y mayores. La aleatorización se estratificó en función de la edad: de 12 a 15 años de edad, de 16 a 55 años de edad o de 56 años de edad y mayores, con un mínimo del 40 % de participantes en el grupo ≥ 56 años. En el estudio se excluyó a los participantes inmunocomprometidos y a aquellos que tenían un diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19. Se incluyó a participantes con enfermedad estable preexistente, definida como enfermedad que no requirió un cambio importante del tratamiento ni hospitalización por agravamiento de la enfermedad en las 6 semanas previas a la inclusión, así como a participantes con infección estable conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB).

Eficacia en participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis

En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 44 000 participantes para recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 aprobada inicialmente o del placebo. Los análisis de la eficacia incluyeron a participantes que recibieron su segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera dosis. La mayoría (93,1 %) de los receptores de la vacuna recibió la segunda dosis entre 19 días y 23 días después de la primera dosis. Está previsto realizar un seguimiento de los participantes durante un máximo de 24 meses después de la segunda dosis, para efectuar evaluaciones de la seguridad y eficacia frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes

debían respetar un intervalo mínimo de 14 días antes y después de la administración de una vacuna antigripal para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 60 días antes o después de recibir hemoderivados/productos plasmáticos o inmunoglobulinas hasta la conclusión del estudio para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19.

La población para el análisis del criterio principal de valoración de la eficacia incluyó a 36 621 participantes de 12 años de edad y mayores (18 242 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 18 379 en el grupo del placebo) sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis.
Además, 134 participantes tenían entre 16 y 17 años de edad (66 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 68 en el grupo del placebo) y 1 616 participantes tenían 75 años de edad o más (804 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 812 en el grupo del placebo).

En el momento del análisis del criterio principal de valoración de la eficacia, los participantes habían sido objeto de seguimiento en busca de la aparición de COVID-19 sintomática durante un total de 2 214 personas-años para la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y durante un total de 2 222 personas-años en el grupo del placebo.

No se observaron diferencias clínicas significativas en la eficacia global de la vacuna en participantes que presentaban riesgo de COVID-19 grave, incluidos aquellos con 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave (p. ej., asma, índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m^2, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

La información sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 5.

Tabla 5. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 18 198 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)[e]**
Todos los participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
De 16 a 64 años	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 años o más	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
De 65 a 74 años	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 años y mayores	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (–13,1; 100,0)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19. (*Definición de caso: [al menos 1 de] fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la última dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las

visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia. El IC no está ajustado en función de la multiplicidad.

La eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 % del 89,6 % al 97,6 %) en los participantes de 16 años de edad y mayores con o sin signos de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis de subgrupos del criterio principal de valoración de la eficacia mostraron estimaciones puntuales de la eficacia similares entre sexos, grupos étnicos y los participantes con enfermedades concomitantes asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Se realizaron análisis actualizados de eficacia con los casos adicionales de COVID-19 confirmados recogidos durante la fase de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento, que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población evaluable en cuanto a la eficacia.

La información actualizada sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2* antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) durante el período de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 20 998 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])
Todos los participantes[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años o más	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
De 65 a 74 años	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 años y mayores	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
f. Se incluyen los casos confirmados en participantes de entre 12 y 15 años de edad: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

En el análisis actualizado de la eficacia, la eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 91,1 % (IC del 95 % del 88,8 % al 93,0 %) durante el periodo en el que las variantes de Wuhan/silvestre y alfa eran las cepas circulantes predominantes en los participantes de la población evaluable en cuanto a la eficacia con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis actualizados de la eficacia por subgrupo mostraron estimaciones puntuales similares de la eficacia en los distintos sexos, grupos étnicos, regiones geográficas y participantes con enfermedades concomitantes y obesidad asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Eficacia frente a la COVID-19 grave
Los análisis actualizados de la eficacia de los criterios de valoración secundarios de la eficacia respaldaron el beneficio de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la COVID-19 grave.

A fecha de 13 de marzo de 2021, solo se presenta la eficacia de la vacuna frente a la COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 (tabla 7), ya que el número de casos de COVID-19 en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar en los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 tanto en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 como en el grupo del placebo.

Tabla 7. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 conforme a la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos* después de la primera dosis o a partir de 7 días después de la segunda dosis en el seguimiento controlado con placebo

	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])	**Placebo casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[c])**
Después de la primera dosis[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 días después de la segunda dosis[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).
* La FDA define COVID-19 grave como COVID-19 confirmada y presencia de al menos uno de los siguientes acontecimientos:

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardiaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno ≤ 93 % en el aire ambiente al nivel del mar, o cociente entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno < 300 mm Hg).

- Insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación con membrana extracorpórea [OMEC]).
- Evidencia de choque cardiocirculatorio (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mm Hg o necesidad de vasopresores).
- Disfunción renal, hepática o neurológica aguda grave.
- Ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- Muerte.

a. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
b. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
c. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
d. Eficacia evaluada en toda la población evaluable en cuanto a la eficacia disponible que recibió la primera dosis (población por intención de tratar modificada) que incluía a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio.
e. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es desde la primera dosis hasta el final del período de vigilancia.
f. Eficacia evaluada en la población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) que incluía a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio conforme a la aleatorización dentro del plazo predefinido y que no presentaban ninguna desviación importante del protocolo conforme al criterio del médico.
g. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

Eficacia e inmunogenicidad en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis inicial del estudio 2 en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (lo que representa una mediana de duración del seguimiento de > 2 meses después de la segunda dosis) sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 005 participantes que recibieron la vacuna y hubo 16 casos en los 978 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 75,3 al 100,0). En participantes con o sin evidencia de infección previa no hubo ningún caso en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 18 casos en los 1 110 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 78,1 al 100,0).

Se realizaron análisis de eficacia actualizados con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia actualizado del estudio 2 en adolescentes de 12 a 15 años de edad sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 057 participantes que recibieron la vacuna y hubo 28 casos en los 1 030 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 86,8 al 100,0) durante el periodo en el que la variante alfa era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 0 casos en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 30 casos en los 1 109 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 87,5 al 100,0).

En el estudio 2, se realizó un análisis de los títulos de neutralización del SARS-CoV-2 un mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis comparando la respuesta en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (n = 190) con la respuesta en participantes de entre 16 y 25 años de edad (n = 170).

La razón de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) de los títulos entre el grupo de entre 12 y 15 años de edad y el grupo de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,76, con un IC del 95 % bilateral de entre 1,47 y 2,10. Por consiguiente, se cumplió el criterio de no inferioridad de 1,5 veces, ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) fue > 0,67.

Inmunogenicidad en participantes de 18 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
La efectividad de una dosis de refuerzo de Comirnaty se basó en una evaluación de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) en el estudio 2. En este estudio, la dosis de refuerzo se administró entre 5 y 8 meses (mediana de 7 meses) después de la segunda dosis. En el estudio 2, los análisis del NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con 1 mes después de la pauta primaria en personas de entre 18 y 55 años de edad que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo, demostraron la no inferioridad en cuanto a la razón de la media geométrica (GMR) y a la diferencia en las tasas de respuesta serológica. La respuesta serológica para un participante se definió como la consecución de un aumento ≥ 4 veces en el NT50 con respecto al valor inicial (antes de la pauta primaria). Estos análisis se resumen en la tabla 8.

Tabla 8. Análisis de neutralización del SARS-CoV-2: NT50 (título)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) - Comparación de la GMT y de la tasa de respuesta serológica de 1 mes después de la dosis de refuerzo con 1 mes después de la pauta primaria en participantes de entre 18 y 55 años de edad sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo* en la población de inmunogenicidad evaluable en cuanto a la dosis de refuerzo[±]

	n	1 mes después de la dosis de refuerzo (IC del 95 %)	1 mes después de la pauta primaria (IC del 95 %)	1 mes después de la dosis de refuerzo - 1 mes después de la pauta primaria (IC del 97,5 %)	Objetivo de no inferioridad cumplido (S/N)
Media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 % (GMT[b])	212[a]	2 466,0[b] (2 202,6; 2 760,8)	755,7[b] (663,1, 861,2)	3,26[c] (2,76, 3,86)	S[d]
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[†]	200[e]	199[f] 99,5 % (97,2 %, 100,0 %)	190[f] 95,0 % (91,0 %, 97,6 %)	4,5 %[g] (1,0 %, 7,9 %[h])	S[i]

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; S/N = sí/no; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

† El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.

* Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (hasta 1 mes después de recibir una dosis de refuerzo de Comirnaty) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal]) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo.

± Todos los participantes elegibles que habían recibido 2 dosis de Comirnaty conforme a la aleatorización inicial, que habían recibido la segunda dosis en el plazo predefinido (entre 19 y 42 días después de la primera dosis), que habían recibido una dosis de refuerzo de Comirnaty, que tenían al menos 1 resultado válido y determinado de inmunogenicidad después de la dosis de refuerzo obtenido a partir de una extracción de sangre realizada en el plazo apropiado (entre 28 y 42 días después de la dosis de refuerzo) y que no presentaban ninguna otra desviación importante del protocolo conforme a la valoración del médico.

a. n = Número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis en ambos puntos temporales de obtención de muestras en el plazo especificado.
b. La GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferior al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
c. Las GMR y los IC del 97,5 % bilaterales se calcularon potenciando las diferencias de la media en los logaritmos del análisis y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
d. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 97,5 % bilateral para la GMR es > 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,80.
e. n = Número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el análisis especificado en el momento inicial, 1 mes después de la segunda dosis y 1 mes después de la dosis de refuerzo en el plazo especificado. Estos valores son los denominadores para los cálculos del porcentaje.
f. Número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado a la dosis dada/en el punto temporal de obtención de muestras dado.
g. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (1 mes después de la dosis de refuerzo – 1 mes después de la segunda dosis).
h. IC bilateral de Wald ajustado para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
i. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 97,5 % bilateral para la diferencia en porcentaje es > –10 %.

Eficacia relativa de la vacuna en participantes de 16 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo

En un análisis intermedio de la eficacia del estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo realizado en aproximadamente 10 000 participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2, se evaluaron los casos confirmados de COVID-19 acumulados entre al menos 7 días después de la dosis de refuerzo y la fecha de corte de los datos de 5 de octubre de 2021, que representa una mediana de 2,5 meses de seguimiento tras la dosis de refuerzo. La dosis de refuerzo se administró entre 5 y 13 meses (mediana de 11 meses) después de la segunda dosis. Se evaluó la eficacia vacunal de la dosis de refuerzo de Comirnaty después de la pauta primaria en comparación con el grupo de dosis de refuerzo de placebo, que solo recibió la dosis de la pauta primaria.

En la tabla 9 se presenta la información sobre la eficacia relativa de la vacuna en participantes de 16 años de edad y mayores sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2. La eficacia relativa de la vacuna en participantes con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 %: del 88,5 % al 97,9 %), similar a la observada en los participantes sin evidencia de infección previa. Los casos primarios de COVID-19 observados a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo fueron 7 casos primarios en el grupo de Comirnaty y 124 casos primarios en el grupo del placebo.

Tabla 9. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo – Participantes 16 años de edad y mayores sin evidencia de infección – Población evaluable en cuanto a la eficacia

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	Comirnaty **N[a] = 4 695** **casos** **n1[b]** **Tiempo de vigilancia[c]** **(n2[d])**	**Placebo** **N[a] = 4 671** **casos** **n1[b]** **Tiempo de vigilancia[c]** **(n2[d])**	**Porcentaje de eficacia relativa de la vacuna[e]** **(IC del 95 %[f])**
Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5, 98,3)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la dosis de refuerzo) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en la visita 1 y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN [hisopo nasal] en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis de refuerzo).

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. Eficacia relativa de la vacuna en el grupo de la dosis de refuerzo de Comirnaty en comparación con el grupo del placebo (sin dosis de refuerzo).
f. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia relativa de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.

Inmunogenicidad de una dosis de refuerzo después de una vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19

La eficacia de una dosis de refuerzo de Comirnaty (30 µg) en personas que han completado una vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) se infiere a partir de los datos de inmunogenicidad de un ensayo clínico de fase 1/2 abierto independiente (NCT04889209) de los National Institutes of Health (NIH) realizado en Estados Unidos. En este estudio, adultos (intervalo de entre 19 y 80 años de edad) que habían completado la vacunación primaria con una pauta de dos dosis de 100 µg de la vacuna de Moderna (N = 51, edad media 54 ± 17), una dosis única de la vacuna de Janssen (N = 53, edad media 48 ± 14) o una pauta de dos dosis de 30 µg de Comirnaty (N = 50, edad media 50 ± 18) al menos 12 semanas antes de la inclusión en el estudio y que no notificaron antecedentes de infección por el SARS-CoV-2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (30 µg). El refuerzo con Comirnaty indujo un aumento por un factor de 36, 12 y 20 de la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) de los títulos de anticuerpos neutralizantes después de las dosis primarias de las vacunas de Janssen y Moderna y de Comirnaty, respectivamente.

El refuerzo heterólogo con Comirnaty también se evaluó en el estudio CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), un ensayo de fase 2 multicéntrico, aleatorizado y controlado de la vacunación con una tercera dosis de refuerzo frente a COVID-19, en el que se asignó aleatoriamente a 107 participantes adultos (mediana de edad de 71 años, intervalo intercuartílico de entre 54 y 77 años) al menos 70 días después de dos dosis de la vacuna frente a COVID-19 de AstraZeneca. Tras la pauta primaria de la vacuna frente a COVID-19 de AstraZeneca, la variación de la GMR de anticuerpos neutralizantes (NT50) contra el seudovirus (silvestre) aumentó por un factor de 21,6 con el refuerzo heterólogo con Comirnaty (n = 95).

Inmunogenicidad en participantes mayores de 55 años de edad: después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty (30 µg)

En un análisis intermedio de un subgrupo del estudio 4 (subestudio E), 305 participantes mayores de 55 años de edad que habían completado una pauta de 3 dosis de Comirnaty recibieron Comirnaty (30 µg) como dosis de refuerzo (cuarta dosis) entre 5 y 12 meses después de recibir la tercera dosis. Los datos del subgrupo de inmunogenicidad se presentan en la tabla 7.

Inmunogenicidad en participantes de entre 18 y ⩽55 años de edad: después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty (30 µg)

En el subestudio D (un subgrupo del estudio 2 [fase 3] y del estudio 4 [fase 3]), 325 participantes de entre 18 y ≤ 55 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron Comirnaty (30 µ) como dosis de refuerzo (cuarta dosis) entre 90 y 180 días después de recibir la tercera dosis. Los datos del subgrupo de inmunogenicidad se presentan en la tabla 10.

Tabla 10. Resumen de los datos de inmunogenicidad de participantes en el subestudio D C4591031 (conjunto ampliado completo de la cohorte 2) y en el subestudio E (subgrupo de inmunogenicidad de la cohorte ampliada) que recibieron Comirnaty 30 µg como dosis de refuerzo (cuarta dosis) – participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

	Dosis/ Punto temporal de obtención de muestras[a]	**Subestudio D (entre 18 y ⩽ 55 años de edad) Comirnaty 30 µg**		**Subestudio E (> 55 años de edad) Comirnaty 30 µg**	
GMT		**N[b]**	**GMT (IC del 95 %[d])**	**N[b]**	**GMT (IC del 95 %[d])**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - ómicron BA.1 - NT50 (título)	1/Prevacunación	226	315,0 (269,0, 368,9)	167	67,5 (52,9, 86,3)
	1/1 mes	228	1 063,2 (935,8, 1 207,9)	163	455,8 (365,9, 567,6)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - cepa de referencia - NT50 (título)	1/Prevacunación	226	3 999,0 (3 529,5, 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1, 1 689,5)
	1/1 mes	227	12 009,9 (10 744,3, 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6, 6 887,4)
Tasa de respuesta serológica 1 mes después de la cuarta dosis		**N[c]**	**n[e] (%) (IC del 95 %[f])**	**N[c]**	**n[e] (%) (IC del 95 %[f])**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - ómicron BA.1 - NT50 (título)	1/1 mes	226	91 (40,3 %) (33,8, 47,0)	149	85 (57,0 %) (48,7, 65,1)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - cepa de referencia - NT50 (título)	1/1 mes	225	76 (33,8 %) (27,6, 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6, 56,7)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnicas de amplificación de ácidos nucleicos; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

Nota: La mediana del tiempo entre la tercera y la cuarta dosis de Comirnaty 30 µg es 4,0 meses para la cohorte 2 del subestudio D y 6,3 meses para la cohorte ampliada del subestudio E.

Nota: Conjunto ampliado completo del subestudio D = cohorte 2 excluido el grupo centinela; subgrupo de inmunogenicidad del subestudio D = muestra aleatoria de 230 participantes en cada grupo de vacuna seleccionada a partir de la cohorte ampliada.

Nota: Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica o virológica (antes de la obtención de muestras de sangre de 1 mes después de la vacunación del estudio) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita de vacunación del estudio y en la visita de 1 mes después de la vacunación del estudio, resultado negativo mediante TAAN [hisopo nasal] en la visita de vacunación del estudio y en cualquier visita no programada antes de la obtención de muestras de sangre de 1 mes después de la vacunación del estudio) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

Nota: Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la vacunación en el estudio). Si el valor inicial es inferior al LLOQ, se considera respuesta serológica un valor después de la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.

b. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
c. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal previo a la vacunación y en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
d. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
e. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado en el punto temporal de obtención de muestras dado.
f. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Comirnaty en la población pediátrica en la prevención de COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Toxicidad general

Las ratas que recibieron Comirnaty por vía intramuscular (recibieron 3 dosis humanas completas una vez por semana, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal) mostraron cierto grado de edema y eritema en el lugar de inyección y un aumento del número de leucocitos (incluidos basófilos y eosinófilos) compatibles con una respuesta inflamatoria, así como vacuolización de los hepatocitos portales sin signos de lesión hepática. Todos los efectos fueron reversibles.

Genotoxicidad/carcinogenicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad. No se prevé que los componentes de la vacuna (lípidos y ARNm) tengan potencial genotóxico.

Toxicidad para la reproducción

Se investigó la toxicidad para la reproducción y el desarrollo en ratas en un estudio combinado de toxicidad para el desarrollo y fertilidad en el que se administró Comirnaty por vía intramuscular a ratas hembra antes del apareamiento y durante la gestación (recibieron 4 dosis humanas completas, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal, entre el día 21 antes del apareamiento y el día 20 de gestación). Se produjeron respuestas de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en las madres desde antes del apareamiento hasta el final del estudio el día 21 después del parto, así como en los fetos y las crías. No se observaron efectos relacionados con la vacuna en la fertilidad femenina, la gestación ni el desarrollo embriofetal o de las crías. No se dispone de datos de Comirnaty en relación con la transferencia placentaria de la vacuna o la excreción de la vacuna en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterol
Trometamol
Hidrocloruro de trometamol
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Viales

Viales sin abrir
La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C.
La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

18 meses si se conserva a entre –90 °C y –60 °C.
Dentro del periodo de validez de 18 meses, los viales descongelados (previamente congelados) se pueden conservar a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas.

Procedimiento de descongelación
Viales monodosis
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales monodosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales multidosis
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales multidosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 6 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados)
Conservación y transporte durante 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 18 meses.

- Al pasar la vacuna a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, se debe anotar la fecha de caducidad actualizada en el embalaje exterior y la vacuna se debe usar o desechar antes de la fecha de caducidad actualizada. Se debe tachar la fecha de caducidad original.
- Si la vacuna se recibe a entre 2 °C y 8 °C, se debe conservar a entre 2 °C y 8 °C. Se debe haber actualizado la fecha de caducidad indicada en el embalaje exterior para reflejar la fecha de caducidad en condiciones de refrigeración y se debe haber tachado la fecha de caducidad original.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar.

Manejo de las desviaciones de la temperatura durante la conservación en condiciones de refrigeración

- Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre –2 °C y 2 °C durante el periodo de validez de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C, incluidas hasta 12 horas después de la primera punción.

Esta información tiene por finalidad guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

Viales abiertos

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 12 horas a entre 2 °C y 30 °C, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya los riesgos de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

Jeringas precargadas

Confirme las condiciones de conservación indicadas para los diferentes tipos de jeringas precargadas.

Jeringas precargadas de plástico
La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C.
La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

12 meses si se conserva a entre −90 °C y −60 °C.
Dentro del periodo de validez de 12 meses, las jeringas precargadas descongeladas (previamente congeladas) se pueden conservar a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas.

Procedimiento de descongelación para jeringas precargadas de plástico
El envase de 10 jeringas precargadas congelado se debe descongelar en la caja original a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 60 minutos.

Jeringas precargadas de plástico descongeladas (previamente congeladas)
Conservación y transporte durante 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 12 meses.

- Al pasar la vacuna a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, se debe anotar la fecha de caducidad actualizada en el embalaje exterior y la vacuna se debe usar o desechar antes de la fecha de caducidad actualizada. Se debe tachar la fecha de caducidad original.
- Si la vacuna se recibe a entre 2 °C y 8 °C, se debe conservar a entre 2 °C y 8 °C. Se debe haber actualizado la fecha de caducidad indicada en el embalaje exterior para reflejar la fecha de caducidad en condiciones de refrigeración y se debe haber tachado la fecha de caducidad original.

Antes de su uso, las jeringas precargadas descongeladas se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C y se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar.

Manejo de las desviaciones de la temperatura durante la conservación en condiciones de refrigeración
La siguiente información tiene por finalidad guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

Si una jeringa precargada congelada individual se descongela a temperatura ambiente (hasta 30 °C) fuera de la caja, la jeringa precargada no se debe conservar y se debe usar inmediatamente.

Los datos de estabilidad indican que la jeringa precargada es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre –2 °C y 2 °C durante el periodo de validez de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C.

Jeringas precargadas de vidrio
La vacuna se recibirá y conservará a entre 2 °C y 8 °C (solo refrigerada).
8 meses si se conserva a entre 2 °C y 8 °C.

Antes de su uso, las jeringas precargadas se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C y se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Viales y jeringas precargadas de plástico

Conservar los viales monodosis, los viales multidosis y las jeringas precargadas de plástico congeladas en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Jeringas precargadas de vidrio

Conservar las jeringas precargadas de vidrio a entre 2 °C y 8 °C. NO CONGELAR.

Viales y jeringas precargadas

Conservar la vacuna en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Durante la conservación, reduzca al mínimo la exposición a la luz ambiente y evite la exposición directa a la luz del sol y a la luz ultravioleta.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y la primera apertura, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales monodosis y multidosis

Se suministra en un vial transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color gris con un precinto de aluminio.

Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.
Un vial multidosis (2,25 ml) contiene 6 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Tamaño del envase de viales monodosis: 10 viales.
Tamaño del envase de viales multidosis: 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Jeringas precargadas

Jeringas precargadas de plástico

Se suministra en una jeringa precargada monodosis (jeringa de plástico de copolímero de olefina cíclica de 1 ml de longitud) con un tapón de émbolo (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de la punta (goma de bromobutilo sintética) sin aguja.

Tamaño del envase: 10 jeringas precargadas.

Jeringas precargadas de vidrio
Se suministra en una jeringa precargada de vidrio monodosis (jeringa de vidrio de tipo I) con un tapón de émbolo (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de la punta (goma de bromobutilo sintética) sin aguja.

Tamaño del envase: 10 jeringas precargadas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty JN.1 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

Instrucciones aplicables a los viales monodosis y multidosis

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color gris** y que el **nombre del producto es Comirnaty JN.1 30 microgramos/dosis dispersión inyectable** (personas de 12 años de edad y mayores)**.**
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
  - Viales monodosis: un envase de 10 viales monodosis puede tardar 2 horas en descongelarse.
  - Viales multidosis: un envase de 10 viales multidosis puede tardar 6 horas en descongelarse.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Preparación de dosis de 0,3 ml

- Mezcle suavemente los viales invirtiéndolos diez veces antes de su uso. No los agite.
- Antes de mezclarla, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas de color entre blanco y blanquecino.
- Después de mezclarla, la vacuna debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo:
  - Viales monodosis
    - Extraiga una dosis única de 0,3 ml de vacuna.

        - Deseche el vial y el volumen sobrante.
    - Viales multidosis
        - Los viales multidosis contienen 6 dosis de 0,3 ml cada una.
        - Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
        - Extraiga 0,3 ml de ComirnatyJN.1.

    Para extraer 6 dosis de un mismo vial se deben **utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Anote la hora y la fecha apropiadas en el vial multidosis. Deseche la vacuna que no ha sido utilizada 12 horas después de la primera punción.

<u>Instrucciones aplicables a las jeringas precargadas</u>

Jeringas precargadas de plástico
- Las jeringas precargadas congeladas se deben descongelar completamente antes de usarlas.
    - Un envase de 10 jeringas precargadas se puede descongelar a entre 2 °C y 8 °C. Puede tardar 2 horas en descongelarse.
    - De forma alternativa, una caja de 10 jeringas precargadas congeladas se puede descongelar durante 60 minutos a temperatura ambiente (hasta 30 °C).
- Si se descongela una jeringa precargada individual fuera de la caja a temperatura ambiente (hasta 30 °C), se debe usar inmediatamente.
- Al pasar las jeringas precargadas a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad de la caja. Si se reciben a entre 2 °C y 8 °C, compruebe que se ha actualizado la fecha de caducidad.
- Las jeringas precargadas descongeladas (previamente congeladas) se pueden conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.
- Antes del uso, las jeringas precargadas descongeladas se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C y se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.
- Retire la cápsula de cierre de la punta girando lentamente la cápsula de cierre en sentido contrario al de las agujas del reloj. No agite la jeringa precargada. Acople una aguja adecuada para inyección intramuscular y administre todo el volumen.

Jeringas precargadas de vidrio
- Antes del uso, las jeringas precargadas se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C y se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.
- Retire la cápsula de cierre de la punta girando lentamente la cápsula de cierre en sentido contrario al de las agujas del reloj. No agite la jeringa precargada. Acople una aguja adecuada para inyección intramuscular y administre todo el volumen.

<u>Eliminación</u>

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viales monodosis

EU/1/20/1528/028

Viales multidosis

EU/1/20/1528/029

Jeringas precargadas de plástico

EU/1/20/1528/031

Jeringas precargadas de vidrio

EU/1/20/1528/030

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/diciembre/2020
Fecha de la última renovación: 10/octubre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comirnaty JN.1 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Este medicamento es un vial multidosis con una cápsula de cierre de color naranja y se debe diluir antes de su uso.

Un vial (1,3 ml) contiene 10 dosis de 0,2 ml tras la dilución, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Una dosis (0,2 ml) contiene 10 microgramos de bretovamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados, encapsulado en nanopartículas lipídicas).

El bretovamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (Omicron JN.1).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para dispersión inyectable (concentrado estéril).
La vacuna es una dispersión de color entre blanco y blanquecino (pH: 6,9-7,9).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty JN.1 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en niños de entre 5 y 11 años de edad.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad)
Comirnaty JN.1 10 microgramos/dosis se administra por vía intramuscular tras la dilución como dosis única de 0,2 ml para los niños de entre 5 y 11 años de edad independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19 (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty JN.1 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Personas gravemente inmunocomprometidas de 5 años de edad y mayores
Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas conforme a las recomendaciones nacionales (ver sección 4.4).

Comirnaty JN.1 10 microgramos/dosis solo debe usarse en niños de entre 5 y 11 años de edad.

Población pediátrica
Se dispone de formulaciones pediátricas para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Para ver información detallada, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la vacuna en lactantes menores de 6 meses.

Forma de administración

Comirnaty JN.1 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular tras la dilución (ver sección 6.6).

Tras la dilución, los viales de Comirnaty JN.1 contienen 10 dosis de 0,2 ml de vacuna. Para extraer 10 dosis de un mismo vial, se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:
- Cada dosis debe contener 0,2 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,2 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

El lugar preferido es el músculo deltoides del brazo.

No inyecte la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o medicamento.

Para las precauciones que se deben tomar antes de administrar la vacuna, ver sección 4.4.

Para instrucciones sobre la descongelación, la manipulación y la eliminación de la vacuna, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

Hipersensibilidad y anafilaxia
Se han notificado eventos de anafilaxia. El tratamiento y la supervisión médica apropiados deben estar siempre fácilmente disponibles en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se debe administrar ninguna otra dosis de la vacuna a las personas que hayan experimentado anafilaxia después de una dosis previa de Comirnaty.

Miocarditis y pericarditis
Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty. Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes (ver sección 4.8). Los datos disponibles indican que la mayoría de los casos se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados (incluidos los padres o cuidadores) que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar directrices o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Reacciones relacionadas con ansiedad
Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés (por ejemplo, mareo, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardiaca, alteración de la presión arterial, parestesia, hipoestesia y sudoración), asociadas al propio proceso de vacunación. Las reacciones relacionadas con estrés son temporales y se resuelven de forma espontánea. Se debe indicar a las personas que notifiquen los síntomas al responsable de la vacunación para su evaluación. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Enfermedad concomitante
La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación
Como con otras inyecciones intramusculares, la vacuna se debe administrar con precaución en personas que estén recibiendo tratamiento anticoagulante o en aquellas que presenten trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Personas inmunocomprometidas
No se ha evaluado la eficacia ni la seguridad de la vacuna en personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Comirnaty JN.1 puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

Duración de la protección
Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna
Como con cualquier vacuna, la vacunación con Comirnaty JN.1 puede no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 7 días después de la vacunación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado la administración concomitante de Comirnaty JN.1 con otras vacunas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty JN.1 durante el embarazo.

Sin embargo, una amplia cantidad de datos observacionales sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado un riesgo aumentado para desenlaces adversos de los embarazos. Aun cuando actualmente los datos sobre los desenlaces del embarazo después de la vacunación durante el primer trimestre son limitados, no se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). De acuerdo con los datos disponibles sobre otras variantes de la vacuna, Comirnaty JN.1 se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty JN.1 durante la lactancia.

Sin embargo, no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a la vacuna en madres en período de lactancia es insignificante. Los datos observacionales de mujeres en período de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han mostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty JN.1 puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Comirnaty JN.1 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Comirnaty JN.1 se infiere a partir de los datos de seguridad de la vacuna Comirnaty previa.

Comirnaty
Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis
En el estudio 3, un total de 3 109 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron al menos 1 dosis de la vacuna Comirnaty 10 µg aprobada inicialmente y un total de 1 538 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron un placebo. En el momento del análisis de la fase 2/3 del estudio 3 con los datos obtenidos hasta la fecha de corte de 20 de mayo de 2022, 2 206 niños (1 481 que recibieron

Comirnaty 10 µg y 725 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis en el periodo de seguimiento ciego controlado con placebo. La evaluación de la seguridad en el estudio 3 está en curso.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en participantes de entre 5 y 11 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 30 %), enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (≥ 20 %), mialgia, escalofríos y diarrea (> 10 %).

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo
En un subgrupo del estudio 3, un total de 2 408 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty 10 microgramos al menos 5 meses (intervalo de entre 5,3 y 19,4 meses) después de completar la pauta primaria. El análisis del subgrupo del estudio 3 de fase 2/3 se basa en datos recopilados hasta la fecha de corte de 28 de febrero de 2023 (mediana del tiempo de seguimiento de 6,4 meses).

El perfil de seguridad global para la dosis de refuerzo fue similar al observado después de la pauta primaria. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad después de la dosis de refuerzo fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 30 %), cefalea (> 20 %), mialgia, escalofríos y enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %).

Adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis de seguimiento de seguridad a largo plazo en el estudio 2, 2 260 adolescentes (1 131 que recibieron Comirnaty y 1 129 que recibieron el placebo) tenían entre 12 y 15 años de edad. De ellos, 1 559 adolescentes (786 que recibieron Comirnaty y 773 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 90 %), fatiga y cefalea (> 70 %), mialgia y escalofríos (> 40 %), artralgia y fiebre (> 20 %).

Participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis
En el estudio 2, un total de 22 026 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 30 µg y un total de 22 021 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron un placebo (incluidos 138 y 145 adolescentes de 16 y 17 años de edad en los grupos de la vacuna y del placebo, respectivamente). Un total de 20 519 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron 2 dosis de Comirnaty.

En el momento del análisis del estudio 2 con fecha de corte de los datos de 13 de marzo de 2021 para el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de apertura del ciego del tratamiento de los participantes, un total de 25 651 (58,2 %) participantes (13 031 que recibieron Comirnaty y 12 620 que recibieron el placebo) de 16 años de edad y mayores habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis. Esto incluía un total de 15 111 participantes (7 704 que recibieron Comirnaty y 7 407 que recibieron el placebo) de entre 16 y 55 años de edad y un total de 10 540 participantes (5 327 que recibieron Comirnaty y 5 213 que recibieron el placebo) de 56 años de edad y mayores.

Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 50 %), mialgia (> 40 %), escalofríos (> 30 %), artralgia (> 20 %) y fiebre e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %), y generalmente fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en un plazo de pocos días después de la vacunación. Una edad mayor se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactogenicidad.

El perfil de seguridad en 545 participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron Comirnaty, que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, fue similar al observado en la población general.

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
Un subgrupo de los participantes de 306 adultos de entre 18 y 55 años de edad en la fase 2/3 del estudio 2 que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 6 meses (intervalo de entre 4,8 y 8,0 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 8,3 meses (intervalo de entre 1,1 y 8,5 meses) y 301 participantes habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 6 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (22 de noviembre de 2021).

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo fue similar al observado después de 2 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de entre 18 y 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 30 %), escalofríos y artralgia (> 20 %).

En el estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo, los participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (5 081 participantes) o placebo (5 044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de Comirnaty. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 2,8 meses (intervalo de entre 0,3 y 7,5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos (8 de febrero de 2022). De ellos, 1.281 participantes (895 que recibieron Comirnaty y 386 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo de Comirnaty. No se identificaron nuevas reacciones adversas a Comirnaty.

Un subgrupo de los participantes en la fase 2/3 del estudio 2 de 825 adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 11,2 meses (intervalo de entre 6,3 y 20,1 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 9,5 meses (intervalo de entre 1,5 y 10,7 meses) conforme a los datos obtenidos hasta la fecha de corte de los datos (3 de noviembre de 2022). No se identificó ninguna reacción adversa nueva de Comirnaty.

Dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19
En 5 estudios independientes sobre el uso de una dosis de refuerzo de Comirnaty en personas que habían completado la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) no se identificaron nuevos problemas de seguridad (ver sección 5.1).

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 6 (fase 3), 113 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos) entre 2,6 y 8,5 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,6 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de entre 5 y 11 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 40 %), cefalea (> 20 %) y mialgia (> 10 %).

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 5 (fase 2/3), 107 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 313 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 306 participantes de 56 años de edad y mayores que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos) entre 5,4 y 16,9 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,5 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 12 años de edad y mayores fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 20 %), escalofríos (> 10 %) y artralgia (> 10 %).

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 5 años de edad y mayores

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos se presentan a continuación conforme a las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 5 años de edad y mayores

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfadenopatía[a]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria[b], angioedema[b])
	No conocida	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo[d]; letargia
	Raros	Parálisis facial periférica aguda[c]
	No conocida	Parestesia[d]; hipoestesia[d]
Trastornos cardiacos	Muy raros	Miocarditis[d]; pericarditis[d]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea[d]
	Frecuentes	Náuseas; vómitos[d]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hiperhidrosis; sudoración nocturna
	No conocida	Eritema multiforme[d]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia; mialgia
	Poco frecuentes	Dolor en la extremidad[e]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Hemorragia menstrual abundante[i]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos; fiebre[f]; hinchazón en el lugar de inyección

	Frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de inyección[h]
	Poco frecuentes	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección
	No conocida	Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna[d]; hinchazón facial[g]

a. En participantes de 5 años de edad y mayores, se notificó una frecuencia más alta de linfadenopatía después de una dosis de refuerzo (≤ 2,8 %) que después de dosis primarias (≤ 0,9 %) de la vacuna.
b. La categoría de frecuencia para la urticaria y el angioedema fue raras.
c. Durante el periodo de seguimiento de la seguridad del ensayo clínico hasta el 14 de noviembre de 2020, cuatro participantes del grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 notificaron parálisis facial periférica aguda. La aparición de parálisis facial tuvo lugar el día 37 después de la primera dosis (el participante no recibió la segunda dosis) y los días 3, 9 y 48 después de la segunda dosis. No se notificaron casos de parálisis facial periférica aguda en el grupo del placebo.
d. Reacción adversa determinada después de la autorización.
e. Hace referencia al brazo vacunado.
f. Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
g. Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
h. El enrojecimiento en el lugar de inyección se produjo con una frecuencia mayor (muy frecuente) en niños de entre 5 y 11 años de edad.
i. La mayoría de los casos no parecían ser graves y eran de carácter temporal.

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis y pericarditis
El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Comirnaty es más alto en los varones jóvenes (ver sección 4.4).

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Comirnaty. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 0,265 (IC del 95 % de 0,255 a 0,275) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días tras la segunda dosis, hubo 0,56 (IC del 95 % de 0,37 a 0,74) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas.

Datos limitados indican que el riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty en niños de entre 5 y 11 años de edad parece ser menor que entre los 12 y los 17 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se dispone de datos de sobredosis de 52 participantes en estudio incluidos en el ensayo clínico que, debido a un error en la dilución, recibieron 58 microgramos de Comirnaty. Los receptores de la vacuna no comunicaron un aumento de la reactogenicidad ni de las reacciones adversas.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar las funciones vitales y un posible tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas virales, código ATC: J07BN01

Mecanismo de acción

El ARN mensajero con nucleósidos modificados presente en Comirnaty está formulado en nanopartículas lipídicas, que posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped para dirigir la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2. El ARNm codifica una proteína S anclada a la membrana y de longitud completa con dos mutaciones puntuales en la hélice central. La mutación de estos dos aminoácidos a prolina bloquea la proteína S en una conformación prefusión preferida desde el punto de vista antigénico. La vacuna genera respuestas tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular contra el antígeno de la espícula (S), que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19.

Eficacia

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un análisis de un subgrupo del estudio 6, 103 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían recibido previamente una pauta primaria de 2 dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Los resultados incluyen los datos de inmunogenicidad de un subgrupo de comparación de participantes de entre 5 y 11 años de edad del estudio 3 que recibieron 3 dosis de Comirnaty. En los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una cuarta dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una tercera dosis de Comirnaty, el 57,3 % y el 58,4 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

La respuesta inmunitaria 1 mes después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la variante ómicron BA.4/BA.5 generalmente similares a los títulos observados en el grupo de comparación que recibió 3 dosis de Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 también dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la cepa de referencia similares a los títulos observados en el grupo de comparación.

En la tabla 2 se presentan los resultados de inmunogenicidad de la vacuna después de una dosis de refuerzo en participantes de entre 5 y 11 años de edad.

Tabla 2. Estudio 6 – Razón de la media geométrica y media geométrica de los títulos – participantes con o sin evidencia de infección – entre 5 y 11 años de edad – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Grupo de vacuna (conforme a la asignación/aleatorización)				
		Estudio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgramos Cuarta dosis y 1 mes después de la cuarta dosis		Estudio 3 Comirnaty 10 microgramos Tercera dosis y 1 mes después de la tercera dosis		Estudio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgramos
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMR[d] (IC del 95 %[d])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[e]	Prevacunación	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 mes	102	2 189,9 (1 742,8, 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8, 1 651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Cepa de referencia - NT50 (título)[e]	Prevacunación	102	2 904,0 (2 372,6, 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7, 1 658,2)	-
	1 mes	102	8 245,9 (7 108,9, 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5, 8 267,8)	-

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el ensayo especificado en el punto temporal de obtención de muestras dado.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados del ensayo y los IC correspondientes basados en el análisis de los resultados del ensayo transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente iniciales, la situación de infección posinicial y el grupo de vacuna como covariables.
e. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).

Inmunogenicidad en participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)

En un análisis de un subgrupo del estudio 5, 105 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 297 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 286 participantes de 56 años de edad y mayores que habían recibido previamente una pauta primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. En participantes de entre 12 y 17 años de edad, de entre 18 y 55 años de edad y de 56 años de edad y mayores, el 75,2 %, el 71,7 % y el 61,5 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

Los análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente a la variante ómicron BA.4-5 y frente a la cepa de referencia en participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 en comparación con un subgrupo de participantes del estudio 4 que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty mostraron superioridad de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre Comirnaty basada en la razón de la media geométrica (GMR), no inferioridad basada en la diferencia en las tasas de respuesta serológica con respecto a la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 y no inferioridad de la respuesta inmunitaria frente a la cepa de referencia basada en la GMR (tabla 3).

Los análisis de NT50 frente a la variante ómicron BA.4/BA.5 en participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 mostraron no inferioridad de la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 en los participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con los participantes de 56 años de edad y mayores basada tanto en la GMR como en la diferencia en las tasas de respuesta serológica (tabla 3).

En el estudio también se evaluó el nivel de NT50 frente a la variante ómicron BA.4-5 del SARS-CoV-2 y frente a la cepa de referencia antes de la vacunación y 1 mes después de la vacunación en participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) (tabla 4).

Tabla 3. GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 y diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 y Comirnaty en un subgrupo del estudio 4 – participantes con o sin evidencia de infección por el SARS-CoV-2 – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Estudio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad /≥ 56 años de edad**	**≥ 56 años de edad Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16)[e]	2,91 (2,45, 3,44)[f]
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56)[g]
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna ≥ 56 años de edad**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad/≥ 56 años de edad**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[j])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	–3,03 (–9,68, 3,63)[m]	26,77 (19,59, 33,95)[n]

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Nota: Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al momento inicial. Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera respuesta serológica un resultado del ensayo posterior a la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
b. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
c. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados y los IC correspondientes basados en el análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los términos del título inicial de anticuerpos neutralizantes (escala logarítmica) y del grupo de vacuna o del grupo de edad.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).
e. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67.
f. Se declara superioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 1.
g. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
h. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal previo a la vacunación y en el punto temporal para la recogida de muestras dado. Este valor es el denominador para el cálculo del porcentaje.
i. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
j. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
k. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
l. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por la categoría del título inicial de anticuerpos neutralizantes (< mediana, ≥ mediana) para la diferencia en las proporciones. La mediana de los títulos iniciales de anticuerpos neutralizantes se calculó en función de los datos agrupados de dos grupos de comparación.
m. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –10 %.
n. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –5 %.

Tabla 4. Media geométrica de los títulos – subgrupos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 del estudio 5 – antes y 1 mes después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) – participantes de 12 años de edad y mayores – con o sin evidencia de infección – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Entre 12 y 17 años de edad		Entre 18 y 55 años de edad		56 años de edad y mayores	
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	Prevacunación	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 mes	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	Prevacunación	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 mes	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.

b n = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.

c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.

d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4-5).

Comirnaty

El estudio 2 es un estudio de fase 1/2/3, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento para el observador, de selección de vacuna candidata, de búsqueda de dosis y de eficacia en participantes de 12 años de edad y mayores. La aleatorización se estratificó en función de la edad: de 12 a 15 años de edad, de 16 a 55 años de edad o de 56 años de edad y mayores, con un mínimo del 40 % de participantes en el grupo ≥ 56 años. En el estudio se excluyó a los participantes inmunocomprometidos y a aquellos que tenían un diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19. Se incluyó a participantes con enfermedad estable preexistente, definida como enfermedad que no requirió un cambio importante del tratamiento ni hospitalización por agravamiento de la enfermedad en las 6 semanas previas a la inclusión, así como a participantes con infección estable conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB).

Eficacia en participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis

En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 44 000 participantes para recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 aprobada inicialmente o del placebo. Los análisis de la eficacia incluyeron a participantes que recibieron su segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera dosis. La mayoría (93,1 %) de los receptores de la vacuna recibió la segunda dosis entre 19 días y 23 días después de la primera dosis. Está previsto realizar un seguimiento de los participantes durante un máximo de 24 meses después de la segunda dosis, para efectuar evaluaciones de la seguridad y eficacia frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 14 días antes y después de la administración de una vacuna antigripal para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 60 días antes o después de recibir

hemoderivados/productos plasmáticos o inmunoglobulinas hasta la conclusión del estudio para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19.

La población para el análisis del criterio principal de valoración de la eficacia incluyó a 36 621 participantes de 12 años de edad y mayores (18 242 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 18 379 en el grupo del placebo) sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis. Además, 134 participantes tenían entre 16 y 17 años de edad (66 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 68 en el grupo del placebo) y 1 616 participantes tenían 75 años de edad o más (804 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 812 en el grupo del placebo).

En el momento del análisis del criterio principal de valoración de la eficacia, los participantes habían sido objeto de seguimiento en busca de la aparición de COVID-19 sintomática durante un total de 2 214 personas-años para la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y durante un total de 2 222 personas-años en el grupo del placebo.

No se observaron diferencias clínicas significativas en la eficacia global de la vacuna en participantes que presentaban riesgo de COVID-19 grave, incluidos aquellos con 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave (p. ej., asma, índice de masa corporal [IMC] $\geq$ 30 kg/m^2, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

La información sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 5.

Tabla 5. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 18 198 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)[e]**
Todos los participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
De 16 a 64 años	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 años o más	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
De 65 a 74 años	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 años y mayores	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (–13,1; 100,0)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19. (*Definición de caso: [al menos 1 de] fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la última dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.

b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia. El IC no está ajustado en función de la multiplicidad.

La eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 % del 89,6 % al 97,6 %) en los participantes de 16 años de edad y mayores con o sin signos de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis de subgrupos del criterio principal de valoración de la eficacia mostraron estimaciones puntuales de la eficacia similares entre sexos, grupos étnicos y los participantes con enfermedades concomitantes asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Se realizaron análisis actualizados de eficacia con los casos adicionales de COVID-19 confirmados recogidos durante la fase de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento, que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población evaluable en cuanto a la eficacia.

La información actualizada sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2* antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) durante el período de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 20 998 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])
Todos los participantes[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años o más	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
De 65 a 74 años	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 años y mayores	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.
a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.

c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
f. Se incluyen los casos confirmados en participantes de entre 12 y 15 años de edad: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

En el análisis actualizado de la eficacia, la eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 91,1 % (IC del 95 % del 88,8 % al 93,0 %) durante el periodo en el que las variantes de Wuhan/silvestre y alfa eran las cepas circulantes predominantes en los participantes de la población evaluable en cuanto a la eficacia con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis actualizados de la eficacia por subgrupo mostraron estimaciones puntuales similares de la eficacia en los distintos sexos, grupos étnicos, regiones geográficas y participantes con enfermedades concomitantes y obesidad asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Eficacia frente a la COVID-19 grave
Los análisis actualizados de la eficacia de los criterios de valoración secundarios de la eficacia respaldaron el beneficio de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la COVID-19 grave.

A fecha de 13 de marzo de 2021, solo se presenta la eficacia de la vacuna frente a la COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 (tabla 7), ya que el número de casos de COVID-19 en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar en los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 tanto en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 como en el grupo del placebo.

Tabla 7. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 conforme a la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos* después de la primera dosis o a partir de 7 días después de la segunda dosis en el seguimiento controlado con placebo

	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])	**Placebo casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[c])**
Después de la primera dosis[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 días después de la segunda dosis[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).
* La FDA define COVID-19 grave como COVID-19 confirmada y presencia de al menos uno de los siguientes acontecimientos:

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardiaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno ≤ 93 % en el aire ambiente al nivel del mar, o cociente entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno < 300 mm Hg).
- Insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación con membrana extracorpórea [OMEC]).

- Evidencia de choque cardiocirculatorio (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mm Hg o necesidad de vasopresores).
- Disfunción renal, hepática o neurológica aguda grave.
- Ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- Muerte.

a. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
b. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
c. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
d. Eficacia evaluada en toda la población evaluable en cuanto a la eficacia disponible que recibió la primera dosis (población por intención de tratar modificada) que incluía a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio.
e. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es desde la primera dosis hasta el final del período de vigilancia.
f. Eficacia evaluada en la población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) que incluía a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio conforme a la aleatorización dentro del plazo predefinido y que no presentaban ninguna desviación importante del protocolo conforme al criterio del médico.
g. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

Eficacia e inmunogenicidad en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis inicial del estudio 2 en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (lo que representa una mediana de duración del seguimiento de > 2 meses después de la segunda dosis) sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 005 participantes que recibieron la vacuna y hubo 16 casos en los 978 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 75,3 al 100,0). En participantes con o sin evidencia de infección previa no hubo ningún caso en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 18 casos en los 1 110 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 78,1 al 100,0).

Se realizaron análisis de eficacia actualizados con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia actualizado del estudio 2 en adolescentes de 12 a 15 años de edad sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 057 participantes que recibieron la vacuna y hubo 28 casos en los 1 030 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 86,8 al 100,0) durante el periodo en el que la variante alfa era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 0 casos en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 30 casos en los 1 109 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 87,5 al 100,0).

En el estudio 2, se realizó un análisis de los títulos de neutralización del SARS-CoV-2 un mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis comparando la respuesta en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (n = 190) con la respuesta en participantes de entre 16 y 25 años de edad (n = 170).

La razón de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) de los títulos entre el grupo de entre 12 y 15 años de edad y el grupo de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,76, con un IC del 95 % bilateral de entre 1,47 y 2,10. Por consiguiente, se cumplió el criterio de no inferioridad de 1,5 veces, ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) fue > 0,67.

Eficacia e inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis
El estudio 3 es un estudio de fase 1/2/3 que consta de una parte de búsqueda de dosis de la vacuna sin enmascaramiento (fase 1) y de una parte de eficacia multicéntrica, multinacional, aleatorizada, controlada con un placebo salino y con enmascaramiento para el observador (fase 2/3) en el que se ha incluido a participantes de entre 5 y 11 años de edad. La mayoría (94,4 %) de los receptores de la vacuna aleatorizados recibieron la segunda dosis entre 19 y 23 días después de la primera dosis.

En la tabla 8 se presentan los resultados descriptivos de la eficacia de la vacuna en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2. No se observaron casos de COVID-19 ni en el grupo de la vacuna ni en el grupo del placebo en participantes con evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Tabla 8. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis: sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Fase 2/3 – Población de niños de entre 5 y 11 años de edad evaluable en cuanto a la eficacia

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 10 µg/dosis Na = 1 305 casos n1b Tiempo de vigilanciac (n2d)	**Placebo Na = 663 casos n1b Tiempo de vigilanciac (n2d)**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)**
Niños de entre 5 y 11 años de edad	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7, 98,3)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas incluían: fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del periodo de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

Se realizaron análisis de eficacia basados en hipótesis preespecificadas con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia del estudio 3 en niños de 5 a 11 años de edad sin evidencia de infección previa, hubo 10 casos en los 2 703 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 348 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 88,2 % (intervalo de confianza del 95 % del 76,2 al 94,7) durante el periodo en el que la variante delta era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 12 casos en los 3 018 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 511 participantes que

recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 85,7 % (intervalo de confianza del 95 % del 72,4 al 93,2).

En el estudio 3, un análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes demostró la eficacia mediante inmunogenicidad puente de las respuestas inmunitarias al comparar niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) de la parte de fase 2/3 del estudio 3 con participantes de entre 16 y 25 años de edad de la parte de fase 2/3 del estudio 2 que no tenían evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, ya que se cumplieron los criterios preespecificados de inmunogenicidad puente para la razón de la media geométrica (GMR) y la diferencia de respuesta serológica, definida la respuesta serológica como la consecución de una elevación de al menos 4 veces del NT50 frente al SARS-CoV-2 con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis).

La GMR del NT50 frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) en comparación con el valor en adultos jóvenes de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,04 (IC del 95 % bilateral: 0,93, 1,18). Entre los participantes sin evidencia previa de infección por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, el 99,2 % de los niños de entre 5 y 11 años de edad y el 99,2 % de los participantes de entre 16 y 25 años de edad presentaban una respuesta serológica 1 mes después de la segunda dosis. La diferencia en las proporciones de pacientes que presentaban una respuesta serológica entre los dos grupos de edad (niños y adultos jóvenes) fue del 0,0 % (IC del 95 % bilateral: –2,0 %, 2,2 %). Esta información se presenta en la tabla 9.

Tabla 9. Resumen de la razón de la media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 % y de la diferencia de los porcentajes de participantes con respuesta serológica – Comparación de niños de entre 5 y 11 años de edad (estudio 3) y participantes de entre 16 y 25 años de edad (estudio 2) – Participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la segunda dosis – Subgrupo de inmunogenicidad puente – Fase 2/3 – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

		Vacuna de ARNm frente a COVID-19		Entre 5 y 11 años/ entre 16 y 25 años	
		10 µg/dosis Entre 5 y 11 años Nª = 264	30 µg/dosis Entre 16 y 25 años Nª = 253		
	Punto temporal[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMR[d] (IC del 95 %[d])	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[e] (S/N)
Media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f] (GMT[c])	1 mes después de la segunda dosis	1 197,6 (1 106,1, 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5, 1 257,2)	1,04 (0,93, 1,18)	S
	Punto temporal[b]	n[g] (%) (IC del 95 %[h])	n[g] (%) (IC del 95 %[h])	Diferencia (%)[i] (IC del 95 %[j])	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[k] (S/N)
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f]	1 mes después de la segunda dosis	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (–2,0, 2,2)	S

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos.

Nota: Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (extracción de la muestra de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita de la primera dosis y 1 mes después de la segunda dosis, sin detección del SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal]) en las visitas de la primera y de la segunda dosis y con un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada con extracción de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

Nota: La respuesta serológica se define como la consecución de una elevación ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis). Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera una respuesta serológica un resultado del análisis tras la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. N = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis antes de la vacunación y 1 mes después de la segunda dosis. Estos valores también son los denominadores utilizados en los cálculos del porcentaje de las tasas de respuesta serológica.
b. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
e. Se declara inmunogenicidad puente basada en la GMT si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la GMR es superior a 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
f. El NT50 frente al SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa

USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.

g. n = número de participantes con respuesta serológica basada en el NT50 1 mes después de la segunda dosis.
h. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
i. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad).
j. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
k. Se declara inmunogenicidad puente basada en la tasa de respuesta serológica si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en la respuesta serológica es superior a –10,0 %.

Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo

Se administró una dosis de refuerzo de Comirnaty a 401 participantes seleccionados aleatoriamente en el estudio 3. La eficacia de una dosis de refuerzo en niños de entre 5 y 11 años de edad se deduce a partir de la inmunogenicidad. La inmunogenicidad en este caso se evaluó mediante el NT50 frente a la cepa de referencia del SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Los análisis del NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con los valores antes de la dosis de refuerzo demostraron un aumento sustancial de las GMT en niños de entre 5 y 11 años de edad que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis y de la dosis de refuerzo. Este análisis se resume en la tabla 10.

Tabla 10. Resumen de la media geométrica de los títulos – NT50 – Participantes sin evidencia de infección – Fase 2/3 – Conjunto de análisis de la inmunogenicidad – Entre 5 y 11 años de edad – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

	Punto temporal de obtención de muestras[a]		
Ensayo	**1 mes después de la dosis de refuerzo (n^b = 67)** **GMT^c ($IC del 95 \%^c$)**	**1 mes después de la segunda dosis (n^b = 96)** **GMT^c ($IC del 95 \%^c$)**	**1 mes después de la dosis de refuerzo/ 1 mes después de la segunda dosis** **GMR^d ($IC del 95 \%^d$)**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (1 mes después de la dosis de refuerzo menos 1 mes después de la segunda dosis) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).

<u>Población pediátrica</u>

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Comirnaty en la población pediátrica en la prevención de COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Toxicidad general

Las ratas que recibieron Comirnaty por vía intramuscular (recibieron 3 dosis humanas completas una vez por semana, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal) mostraron cierto grado de edema y eritema en el lugar de inyección y un aumento del número de leucocitos (incluidos basófilos y eosinófilos) compatibles con una respuesta inflamatoria, así como vacuolización de los hepatocitos portales sin signos de lesión hepática. Todos los efectos fueron reversibles.

Genotoxicidad/carcinogenicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad. No se prevé que los componentes de la vacuna (lípidos y ARNm) tengan potencial genotóxico.

Toxicidad para la reproducción

Se investigó la toxicidad para la reproducción y el desarrollo en ratas en un estudio combinado de toxicidad para el desarrollo y fertilidad en el que se administró Comirnaty por vía intramuscular a ratas hembra antes del apareamiento y durante la gestación (recibieron 4 dosis humanas completas, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal, entre el día 21 antes del apareamiento y el día 20 de gestación). Se produjeron respuestas de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en las madres desde antes del apareamiento hasta el final del estudio el día 21 después del parto, así como en los fetos y las crías. No se observaron efectos relacionados con la vacuna en la fertilidad femenina, la gestación ni el desarrollo embriofetal o de las crías. No se dispone de datos de Comirnaty en relación con la transferencia placentaria de la vacuna o la excreción de la vacuna en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterol
Trometamol
Hidrocloruro de trometamol
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C.
La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

18 meses si se conserva a entre -90 °C y -60 °C.
Dentro del periodo de validez de 18 meses, los viales descongelados (previamente congelados) se pueden conservar a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas.

Procedimiento de descongelación
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 4 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados)
10 semanas de conservación y transporte a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 18 meses.

- Al pasar la vacuna a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, se debe anotar la fecha de caducidad actualizada en el embalaje exterior y la vacuna se debe usar o desechar antes de la fecha de caducidad actualizada. Se debe tachar la fecha de caducidad original.
- Si la vacuna se recibe a entre 2 °C y 8 °C, se debe conservar a entre 2 °C y 8 °C. Se debe haber actualizado la fecha de caducidad indicada en el embalaje exterior para reflejar la fecha de caducidad en condiciones de refrigeración y se debe haber tachado la fecha de caducidad original.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.
Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar.

Manejo de las desviaciones de la temperatura durante la conservación en condiciones de refrigeración

- Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre –2 °C y 2 °C, y dentro del periodo de validez de 10 semanas entre 2 °C y 8 °C.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C, incluidas hasta 12 horas después de la primera punción.

Esta información tiene por finalidad guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

Medicamento diluido

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 12 horas a entre 2 °C y 30 °C tras la dilución con una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %), que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Durante la conservación, reduzca al mínimo la exposición a la luz ambiente y evite la exposición directa a la luz del sol y a la luz ultravioleta.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1,3 ml de concentrado para dispersión en un vial multidosis transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color naranja con un precinto de aluminio. Cada vial contiene 10 dosis, ver sección 6.6.

Tamaño del envase: 10 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty JN.1 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color naranja** y que el **nombre del producto es Comirnaty JN.1 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable** (niños de entre 5 y 11 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 4 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Dilución

- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.
- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con **1,3 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)**, utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.
- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 1,3 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Los viales diluidos se deben marcar con la **fecha y hora de eliminación** apropiadas.

- **Tras la dilución**, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de **12 horas**.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

Preparación de dosis de 0,2 ml

- Tras la dilución, el vial contiene 2,6 ml a partir de los cuales se pueden extraer 10 dosis de 0,2 ml.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga 0,2 ml de Comirnaty JN.1 para los niños de entre 5 y 11 años de edad.
  Para extraer 10 dosis de un mismo vial se deben utilizar **jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,2 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,2 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/034

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/diciembre/2020
Fecha de la última renovación: 10/octubre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comirnaty JN.1 10 microgramos/dosis dispersión inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Este medicamento es un vial monodosis o multidosis con una cápsula de cierre de color azul. No se debe diluir antes de su uso.

Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Un vial multidosis (2,25 ml) contiene 6 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Una dosis (0,3 ml) contiene 10 microgramos de bretovamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados, encapsulado en nanopartículas lipídicas).

El bretovamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (JN.1).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión inyectable.
La vacuna es una dispersión entre transparente y ligeramente opalescente (pH: 6,9-7,9).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty JN.1 10 microgramos/dosis dispersión inyectable está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en niños de entre 5 y 11 años de edad.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad)
Comirnaty JN.1 10 microgramos/dosis dispersión inyectable se administra por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml para los niños de entre 5 y 11 años de edad independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19 (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty JN.1 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Personas gravemente inmunocomprometidas de 5 años de edad y mayores
Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas conforme a las recomendaciones nacionales (ver sección 4.4).

Comirnaty JN.1 10 microgramos/dosis solo debe usarse en niños de entre 5 y 11 años de edad.

Población pediátrica
Se dispone de formulaciones pediátricas para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Para ver información detallada, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la vacuna en lactantes menores de 6 meses.

Forma de administración

Comirnaty JN.1 10 microgramos/dosis dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular (ver sección 6.6). No se debe diluir antes de su uso.

El lugar preferido es el músculo deltoides del brazo.

No inyecte la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o medicamento.

Para las precauciones que se deben tomar antes de administrar la vacuna, ver sección 4.4.

Para instrucciones sobre la descongelación, la manipulación y la eliminación de la vacuna, ver sección 6.6.

Viales monodosis
Los viales monodosis de Comirnaty JN.1 contienen 1 dosis de 0,3 ml de vacuna.
- Extraiga una dosis única de 0,3 ml de Comirnaty JN.1.
- Deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

Viales multidosis
Los viales multidosis de Comirnaty JN.1 contienen 6 dosis de 0,3 ml de vacuna. Para extraer 6 dosis de un mismo vial, se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:
- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

Hipersensibilidad y anafilaxia
Se han notificado eventos de anafilaxia. El tratamiento y la supervisión médica apropiados deben estar siempre fácilmente disponibles en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se debe administrar ninguna otra dosis de la vacuna a las personas que hayan experimentado anafilaxia después de una dosis previa de Comirnaty.

Miocarditis y pericarditis
Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty. Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes (ver sección 4.8). Los datos disponibles indican que la mayoría de los casos se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados (incluidos los padres o cuidadores) que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar directrices o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Reacciones relacionadas con ansiedad
Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés (por ejemplo, mareo, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardiaca, alteración de la presión arterial, parestesia, hipoestesia y sudoración), asociadas al propio proceso de vacunación. Las reacciones relacionadas con estrés son temporales y se resuelven de forma espontánea. Se debe indicar a las personas que notifiquen los síntomas al responsable de la vacunación para su evaluación. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Enfermedad concomitante
La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación
Como con otras inyecciones intramusculares, la vacuna se debe administrar con precaución en personas que estén recibiendo tratamiento anticoagulante o en aquellas que presenten trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Personas inmunocomprometidas
No se ha evaluado la eficacia ni la seguridad de la vacuna en personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Comirnaty JN.1 puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

Duración de la protección
Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna
Como con cualquier vacuna, la vacunación con Comirnaty JN.1 puede no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 7 días después de la vacunación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado la administración concomitante de Comirnaty JN.1 con otras vacunas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty JN.1 durante el embarazo.

Sin embargo, una amplia cantidad de datos observacionales sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado un riesgo aumentado para desenlaces adversos de los embarazos. Aun cuando actualmente los datos sobre los desenlaces del embarazo después de la vacunación durante el primer trimestre son limitados, no se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). De acuerdo con los datos disponibles sobre otras variantes de la vacuna, Comirnaty JN.1 se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty JN.1 durante la lactancia.

Sin embargo, no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a la vacuna en madres en período de lactancia es insignificante. Los datos observacionales de mujeres en período de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han mostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty JN.1 puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Comirnaty JN.1 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Comirnaty JN.1 se infiere a partir de los datos de seguridad de la vacuna Comirnaty previa.

Comirnaty
Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis
En el estudio 3, un total de 3 109 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron al menos 1 dosis de la vacuna Comirnaty 10 µg aprobada inicialmente y un total de 1 538 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron un placebo. En el momento del análisis de la fase 2/3 del estudio 3 con los datos obtenidos hasta la fecha de corte de 20 de mayo de 2022, 2 206 niños (1 481 que recibieron Comirnaty 10 µg y 725 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis en el periodo de seguimiento ciego controlado con placebo. La evaluación de la seguridad en el estudio 3 está en curso.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en participantes de entre 5 y 11 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 30 %), enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (≥ 20 %), mialgia, escalofríos y diarrea (> 10 %).

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo
En un subgrupo del estudio 3, un total de 2 408 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty 10 microgramos al menos 5 meses (intervalo de entre 5,3 y 19,4 meses) después de completar la pauta primaria. El análisis del subgrupo del estudio 3 de fase 2/3 se basa en datos recopilados hasta la fecha de corte de 28 de febrero de 2023 (mediana del tiempo de seguimiento de 6,4 meses).

El perfil de seguridad global para la dosis de refuerzo fue similar al observado después de la pauta primaria. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad después de la dosis de refuerzo fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 30 %), cefalea (> 20 %), mialgia, escalofríos y enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %).

Adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis de seguimiento de seguridad a largo plazo en el estudio 2, 2 260 adolescentes (1 131 que recibieron Comirnaty y 1 129 que recibieron el placebo) tenían entre 12 y 15 años de edad. De ellos, 1 559 adolescentes (786 que recibieron Comirnaty y 773 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 90 %), fatiga y cefalea (> 70 %), mialgia y escalofríos (> 40 %), artralgia y fiebre (> 20 %).

Participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis
En el estudio 2, un total de 22 026 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 30 µg y un total de 22 021 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron un placebo (incluidos 138 y 145 adolescentes de 16 y 17 años de edad en los grupos de la vacuna y del placebo, respectivamente). Un total de 20 519 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron 2 dosis de Comirnaty.

En el momento del análisis del estudio 2 con fecha de corte de los datos de 13 de marzo de 2021 para el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de apertura del ciego del tratamiento de los participantes, un total de 25 651 (58,2 %) participantes (13 031 que recibieron Comirnaty y 12 620 que recibieron el placebo) de 16 años de edad y mayores habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis. Esto incluía un total de 15 111 participantes (7 704 que recibieron Comirnaty y 7 407 que recibieron el placebo) de entre 16 y 55 años de edad y un total de 10 540 participantes (5 327 que recibieron Comirnaty y 5 213 que recibieron el placebo) de 56 años de edad y mayores.

Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 50 %), mialgia (> 40 %), escalofríos (> 30 %), artralgia (> 20 %) y fiebre e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %), y generalmente fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en un plazo de pocos días después de la vacunación. Una edad mayor se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactogenicidad.

El perfil de seguridad en 545 participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron Comirnaty, que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, fue similar al observado en la población general.

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
Un subgrupo de los participantes de 306 adultos de entre 18 y 55 años de edad en la fase 2/3 del estudio 2 que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 6 meses (intervalo de entre 4,8 y 8,0 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 8,3 meses (intervalo de entre 1,1 y 8,5 meses) y 301 participantes habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 6 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (22 de noviembre de 2021).

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo fue similar al observado después de 2 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de entre 18 y 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 30 %), escalofríos y artralgia (> 20 %).

En el estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo, los participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (5 081 participantes) o placebo (5 044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de Comirnaty. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 2,8 meses (intervalo de entre 0,3 y 7,5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos (8 de febrero de 2022). De ellos, 1.281 participantes (895 que recibieron Comirnaty y 386 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo de Comirnaty. No se identificaron nuevas reacciones adversas a Comirnaty.

Un subgrupo de los participantes en la fase 2/3 del estudio 2 de 825 adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 11,2 meses (intervalo de entre 6,3 y 20,1 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 9,5 meses (intervalo de entre 1,5 y 10,7 meses) conforme a los datos obtenidos hasta la fecha de corte de los datos (3 de noviembre de 2022). No se identificó ninguna reacción adversa nueva de Comirnaty.

Dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19
En 5 estudios independientes sobre el uso de una dosis de refuerzo de Comirnaty en personas que habían completado la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) no se identificaron nuevos problemas de seguridad.

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 6 (fase 3), 113 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos) entre 2,6 y 8,5 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,6 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de entre 5 y 11 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 40 %), cefalea (> 20 %) y mialgia (> 10 %).

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 5 (fase 2/3), 107 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 313 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 306 participantes de 56 años de edad y mayores que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos) entre 5,4 y 16,9 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,5 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 12 años de edad y mayores fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 20 %), escalofríos (> 10 %) y artralgia (> 10 %).

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 5 años de edad y mayores

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos se presentan a continuación conforme a las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 5 años de edad y mayores

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfadenopatía[a]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria[b], angioedema[b])
	No conocida	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo[d]; letargia
	Raros	Parálisis facial periférica aguda[c]
	No conocida	Parestesia[d]; hipoestesia[d]
Trastornos cardiacos	Muy raros	Miocarditis[d]; pericarditis[d]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea[d]
	Frecuentes	Náuseas; vómitos[d]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hiperhidrosis; sudoración nocturna
	No conocida	Eritema multiforme[d]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia; mialgia
	Poco frecuentes	Dolor en la extremidad[e]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Hemorragia menstrual abundante[i]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos; fiebre[f]; hinchazón en el lugar de inyección
	Frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de inyección[h]
	Poco frecuentes	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección
	No conocida	Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna[d]; hinchazón facial[g]

a. En participantes de 5 años de edad y mayores, se notificó una frecuencia más alta de linfadenopatía después de una dosis de refuerzo (≤ 2,8 %) que después de dosis primarias (≤ 0,9 %) de la vacuna.
b. La categoría de frecuencia para la urticaria y el angioedema fue raras.
c. Durante el periodo de seguimiento de la seguridad del ensayo clínico hasta el 14 de noviembre de 2020, cuatro participantes del grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 notificaron parálisis facial periférica aguda. La aparición de parálisis facial tuvo lugar el día 37 después de la primera dosis (el participante no recibió la segunda dosis) y los días 3, 9 y 48 después de la segunda dosis. No se notificaron casos de parálisis facial periférica aguda en el grupo del placebo.
d. Reacción adversa determinada después de la autorización.
e. Hace referencia al brazo vacunado.
f. Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
g. Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
h. El enrojecimiento en el lugar de inyección se produjo con una frecuencia mayor (muy frecuente) en niños de entre 5 y 11 años de edad.
i. La mayoría de los casos no parecían ser graves y eran de carácter temporal.

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis y pericarditis
El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Comirnaty es más alto en los varones jóvenes (ver sección 4.4).

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Comirnaty. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 0,265 (IC del 95 % de 0,255 a 0,275) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días tras la segunda dosis, hubo 0,56 (IC del 95 % de 0,37 a 0,74) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas.

Datos limitados indican que el riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty en niños de entre 5 y 11 años de edad parece ser menor que entre los 12 y los 17 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se dispone de datos de sobredosis de 52 participantes en estudio incluidos en el ensayo clínico que, debido a un error en la dilución, recibieron 58 microgramos de Comirnaty. Los receptores de la vacuna no comunicaron un aumento de la reactogenicidad ni de las reacciones adversas.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar las funciones vitales y un posible tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas virales, código ATC: J07BN01

Mecanismo de acción

El ARN mensajero con nucleósidos modificados presente en Comirnaty está formulado en nanopartículas lipídicas, que posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped para dirigir la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2. El ARNm codifica una proteína S anclada a la membrana y de longitud completa con dos mutaciones puntuales en la hélice central. La mutación de estos dos aminoácidos a prolina bloquea la proteína S en una conformación prefusión preferida desde el punto de vista antigénico. La vacuna genera respuestas tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular contra el antígeno de la espícula (S), que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19.

Eficacia

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un análisis de un subgrupo del estudio 6, 103 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían recibido previamente una pauta primaria de 2 dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Los resultados incluyen los datos de inmunogenicidad de un subgrupo de comparación de participantes de entre 5 y 11 años de edad del estudio 3 que recibieron 3 dosis de Comirnaty. En los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una cuarta dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una tercera dosis de Comirnaty, el 57,3 % y el 58,4 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

La respuesta inmunitaria 1 mes después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la variante ómicron BA.4/BA.5 generalmente similares a los títulos observados en el grupo de comparación que recibió 3 dosis de Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 también dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la cepa de referencia similares a los títulos observados en el grupo de comparación.

En la tabla 2 se presentan los resultados de inmunogenicidad de la vacuna después de una dosis de refuerzo en participantes de entre 5 y 11 años de edad.

Tabla 2. Estudio 6 – Razón de la media geométrica y media geométrica de los títulos – participantes con o sin evidencia de infección – entre 5 y 11 años de edad – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Grupo de vacuna (conforme a la asignación/aleatorización)				
		Estudio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgramos Cuarta dosis y 1 mes después de la cuarta dosis		Estudio 3 Comirnaty 10 microgramos Tercera dosis y 1 mes después de la tercera dosis		Estudio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgramos
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMR[d] (IC del 95 %[d])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[e]	Prevacunación	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 mes	102	2 189,9 (1 742,8, 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8, 1 651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Cepa de referencia - NT50 (título)[e]	Prevacunación	102	2 904,0 (2 372,6, 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7, 1 658,2)	-
	1 mes	102	8 245,9 (7 108,9, 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5, 8 267,8)	-

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el ensayo especificado en el punto temporal de obtención de muestras dado.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados del ensayo y los IC correspondientes basados en el análisis de los resultados del ensayo transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente iniciales, la situación de infección posinicial y el grupo de vacuna como covariables.
e. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).

Inmunogenicidad en participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)

En un análisis de un subgrupo del estudio 5, 105 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 297 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 286 participantes de 56 años de edad y mayores que habían recibido previamente una pauta primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. En participantes de entre 12 y 17 años de edad, de entre 18 y 55 años de edad y de 56 años de edad y mayores, el 75,2 %, el 71,7 % y el 61,5 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

Los análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente a la variante ómicron BA.4-5 y frente a la cepa de referencia en participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 en comparación con un subgrupo de participantes del estudio 4 que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty mostraron superioridad de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre Comirnaty basada en la razón de la media geométrica (GMR), no inferioridad basada en la diferencia en las tasas de respuesta serológica con respecto a la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 y no inferioridad de la respuesta inmunitaria frente a la cepa de referencia basada en la GMR (tabla 3).

Los análisis de NT50 frente a la variante ómicron BA.4/BA.5 en participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 mostraron no inferioridad de la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 en los participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con los participantes de 56 años de edad y mayores basada tanto en la GMR como en la diferencia en las tasas de respuesta serológica (tabla 3).

En el estudio también se evaluó el nivel de NT50 frente a la variante ómicron BA.4-5 del SARS-CoV-2 y frente a la cepa de referencia antes de la vacunación y 1 mes después de la vacunación en participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) (tabla 4).

Tabla 3. GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 y diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 y Comirnaty en un subgrupo del estudio 4 – participantes con o sin evidencia de infección por el SARS-CoV-2 – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Estudio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad /≥ 56 años de edad**	**≥ 56 años de edad Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16)[e]	2,91 (2,45, 3,44)[f]
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56)[g]
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna ≥ 56 años de edad**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad/≥ 56 años de edad**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[j])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**

Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	–3,03 (–9,68, 3,63)[m]	26,77 (19,59, 33,95)[n]

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Nota: Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al momento inicial. Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera respuesta serológica un resultado del ensayo posterior a la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
b. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
c. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados y los IC correspondientes basados en el análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los términos del título inicial de anticuerpos neutralizantes (escala logarítmica) y del grupo de vacuna o del grupo de edad.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).
e. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67.
f. Se declara superioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 1.
g. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
h. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal previo a la vacunación y en el punto temporal para la recogida de muestras dado. Este valor es el denominador para el cálculo del porcentaje.
i. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
j. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
k. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
l. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por la categoría del título inicial de anticuerpos neutralizantes (< mediana, ≥ mediana) para la diferencia en las proporciones. La mediana de los títulos iniciales de anticuerpos neutralizantes se calculó en función de los datos agrupados de dos grupos de comparación.
m. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –10 %.
n. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –5 %.

Tabla 4. Media geométrica de los títulos – subgrupos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 del estudio 5 – antes y 1 mes después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) – participantes de 12 años de edad y mayores – con o sin evidencia de infección – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Entre 12 y 17 años de edad		Entre 18 y 55 años de edad		56 años de edad y mayores	
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	Prevacunación	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 mes	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	Prevacunación	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 mes	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.

b n = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.

c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.

d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4-5).

Comirnaty

El estudio 2 es un estudio de fase 1/2/3, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento para el observador, de selección de vacuna candidata, de búsqueda de dosis y de eficacia en participantes de 12 años de edad y mayores. La aleatorización se estratificó en función de la edad: de 12 a 15 años de edad, de 16 a 55 años de edad o de 56 años de edad y mayores, con un mínimo del 40 % de participantes en el grupo ≥ 56 años. En el estudio se excluyó a los participantes inmunocomprometidos y a aquellos que tenían un diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19. Se incluyó a participantes con enfermedad estable preexistente, definida como enfermedad que no requirió un cambio importante del tratamiento ni hospitalización por agravamiento de la enfermedad en las 6 semanas previas a la inclusión, así como a participantes con infección estable conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB).

Eficacia en participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis

En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 44 000 participantes para recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 aprobada inicialmente o del placebo. Los análisis de la eficacia incluyeron a participantes que recibieron su segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera dosis. La mayoría (93,1 %) de los receptores de la vacuna recibió la segunda dosis entre 19 días y 23 días después de la primera dosis. Está previsto realizar un seguimiento de los participantes durante un máximo de 24 meses después de la segunda dosis, para efectuar evaluaciones de la seguridad y eficacia frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 14 días antes y después de la administración de una vacuna antigripal para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 60 días antes o después de recibir

hemoderivados/productos plasmáticos o inmunoglobulinas hasta la conclusión del estudio para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19.

La población para el análisis del criterio principal de valoración de la eficacia incluyó a 36 621 participantes de 12 años de edad y mayores (18 242 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 18 379 en el grupo del placebo) sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis. Además, 134 participantes tenían entre 16 y 17 años de edad (66 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 68 en el grupo del placebo) y 1 616 participantes tenían 75 años de edad o más (804 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 812 en el grupo del placebo).

En el momento del análisis del criterio principal de valoración de la eficacia, los participantes habían sido objeto de seguimiento en busca de la aparición de COVID-19 sintomática durante un total de 2 214 personas-años para la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y durante un total de 2 222 personas-años en el grupo del placebo.

No se observaron diferencias clínicas significativas en la eficacia global de la vacuna en participantes que presentaban riesgo de COVID-19 grave, incluidos aquellos con 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave (p. ej., asma, índice de masa corporal [IMC] $\geq$ 30 kg/m^2, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

La información sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 5.

Tabla 5. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 18 198 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)[e]**
Todos los participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
De 16 a 64 años	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 años o más	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
De 65 a 74 años	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 años y mayores	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (–13,1; 100,0)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19. (*Definición de caso: [al menos 1 de] fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la última dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.

b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia. El IC no está ajustado en función de la multiplicidad.

La eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 % del 89,6 % al 97,6 %) en los participantes de 16 años de edad y mayores con o sin signos de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis de subgrupos del criterio principal de valoración de la eficacia mostraron estimaciones puntuales de la eficacia similares entre sexos, grupos étnicos y los participantes con enfermedades concomitantes asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Se realizaron análisis actualizados de eficacia con los casos adicionales de COVID-19 confirmados recogidos durante la fase de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento, que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población evaluable en cuanto a la eficacia.

La información actualizada sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2* antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) durante el período de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 20 998 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])
Todos los participantes[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años o más	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
De 65 a 74 años	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 años y mayores	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.
a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.

c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
f. Se incluyen los casos confirmados en participantes de entre 12 y 15 años de edad: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

En el análisis actualizado de la eficacia, la eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 91,1 % (IC del 95 % del 88,8 % al 93,0 %) durante el periodo en el que las variantes de Wuhan/silvestre y alfa eran las cepas circulantes predominantes en los participantes de la población evaluable en cuanto a la eficacia con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis actualizados de la eficacia por subgrupo mostraron estimaciones puntuales similares de la eficacia en los distintos sexos, grupos étnicos, regiones geográficas y participantes con enfermedades concomitantes y obesidad asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Eficacia frente a la COVID-19 grave
Los análisis actualizados de la eficacia de los criterios de valoración secundarios de la eficacia respaldaron el beneficio de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la COVID-19 grave.

A fecha de 13 de marzo de 2021, solo se presenta la eficacia de la vacuna frente a la COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 (tabla 7), ya que el número de casos de COVID-19 en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar en los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 tanto en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 como en el grupo del placebo.

Tabla 7. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 conforme a la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos* después de la primera dosis o a partir de 7 días después de la segunda dosis en el seguimiento controlado con placebo

	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])	**Placebo casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[c])**
Después de la primera dosis[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 días después de la segunda dosis[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).
* La FDA define COVID-19 grave como COVID-19 confirmada y presencia de al menos uno de los siguientes acontecimientos:

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardiaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno ≤ 93 % en el aire ambiente al nivel del mar, o cociente entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno < 300 mm Hg).
- Insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación con membrana extracorpórea [OMEC]).

- Evidencia de choque cardiocirculatorio (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mm Hg o necesidad de vasopresores).
- Disfunción renal, hepática o neurológica aguda grave.
- Ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- Muerte.

a. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
b. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
c. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
d. Eficacia evaluada en toda la población evaluable en cuanto a la eficacia disponible que recibió la primera dosis (población por intención de tratar modificada) que incluía a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio.
e. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es desde la primera dosis hasta el final del período de vigilancia.
f. Eficacia evaluada en la población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) que incluía a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio conforme a la aleatorización dentro del plazo predefinido y que no presentaban ninguna desviación importante del protocolo conforme al criterio del médico.
g. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

Eficacia e inmunogenicidad en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis inicial del estudio 2 en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (lo que representa una mediana de duración del seguimiento de > 2 meses después de la segunda dosis) sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 005 participantes que recibieron la vacuna y hubo 16 casos en los 978 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 75,3 al 100,0). En participantes con o sin evidencia de infección previa no hubo ningún caso en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 18 casos en los 1 110 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 78,1 al 100,0).

Se realizaron análisis de eficacia actualizados con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia actualizado del estudio 2 en adolescentes de 12 a 15 años de edad sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 057 participantes que recibieron la vacuna y hubo 28 casos en los 1 030 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 86,8 al 100,0) durante el periodo en el que la variante alfa era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 0 casos en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 30 casos en los 1 109 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 87,5 al 100,0).

En el estudio 2, se realizó un análisis de los títulos de neutralización del SARS-CoV-2 un mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis comparando la respuesta en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (n = 190) con la respuesta en participantes de entre 16 y 25 años de edad (n = 170).

La razón de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) de los títulos entre el grupo de entre 12 y 15 años de edad y el grupo de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,76, con un IC del 95 % bilateral de entre 1,47 y 2,10. Por consiguiente, se cumplió el criterio de no inferioridad de 1,5 veces, ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) fue > 0,67.

Eficacia e inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis
El estudio 3 es un estudio de fase 1/2/3 que consta de una parte de búsqueda de dosis de la vacuna sin enmascaramiento (fase 1) y de una parte de eficacia multicéntrica, multinacional, aleatorizada, controlada con un placebo salino y con enmascaramiento para el observador (fase 2/3) en el que se ha incluido a participantes de entre 5 y 11 años de edad. La mayoría (94,4 %) de los receptores de la vacuna aleatorizados recibieron la segunda dosis entre 19 y 23 días después de la primera dosis.

En la tabla 8 se presentan los resultados descriptivos de la eficacia de la vacuna en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2. No se observaron casos de COVID-19 ni en el grupo de la vacuna ni en el grupo del placebo en participantes con evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Tabla 8. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis: sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Fase 2/3 – Población de niños de entre 5 y 11 años de edad evaluable en cuanto a la eficacia

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 10 µg/dosis Nª = 1 305 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	**Placebo Nª = 663 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)**
Niños de entre 5 y 11 años de edad	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7, 98,3)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas incluían: fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del periodo de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

Se realizaron análisis de eficacia basados en hipótesis preespecificadas con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia del estudio 3 en niños de 5 a 11 años de edad sin evidencia de infección previa, hubo 10 casos en los 2 703 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 348 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 88,2 % (intervalo de confianza del 95 % del 76,2 al 94,7) durante el periodo en el que la variante delta era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 12 casos en los 3 018 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 511 participantes que

recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 85,7 % (intervalo de confianza del 95 % del 72,4 al 93,2).

En el estudio 3, un análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes demostró la eficacia mediante inmunogenicidad puente de las respuestas inmunitarias al comparar niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) de la parte de fase 2/3 del estudio 3 con participantes de entre 16 y 25 años de edad de la parte de fase 2/3 del estudio 2 que no tenían evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, ya que se cumplieron los criterios preespecificados de inmunogenicidad puente para la razón de la media geométrica (GMR) y la diferencia de respuesta serológica, definida la respuesta serológica como la consecución de una elevación de al menos 4 veces del NT50 frente al SARS-CoV-2 con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis).

La GMR del NT50 frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) en comparación con el valor en adultos jóvenes de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,04 (IC del 95 % bilateral: 0,93, 1,18). Entre los participantes sin evidencia previa de infección por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, el 99,2 % de los niños de entre 5 y 11 años de edad y el 99,2 % de los participantes de entre 16 y 25 años de edad presentaban una respuesta serológica 1 mes después de la segunda dosis. La diferencia en las proporciones de pacientes que presentaban una respuesta serológica entre los dos grupos de edad (niños y adultos jóvenes) fue del 0,0 % (IC del 95 % bilateral: –2,0 %, 2,2 %). Esta información se presenta en la tabla 9.

Tabla 9. Resumen de la razón de la media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 % y de la diferencia de los porcentajes de participantes con respuesta serológica – Comparación de niños de entre 5 y 11 años de edad (estudio 3) y participantes de entre 16 y 25 años de edad (estudio 2) – Participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la segunda dosis – Subgrupo de inmunogenicidad puente – Fase 2/3 – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

		Vacuna de ARNm frente a COVID-19		Entre 5 y 11 años/ entre 16 y 25 años	
		10 µg/dosis Entre 5 y 11 años Nª = 264	30 µg/dosis Entre 16 y 25 años Nª = 253		
	Punto temporal[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMR[d] (IC del 95 %[d])	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[e] (S/N)
Media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f] (GMT[c])	1 mes después de la segunda dosis	1 197,6 (1 106,1, 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5, 1 257,2)	1,04 (0,93, 1,18)	S
	Punto temporal[b]	n[g] (%) (IC del 95 %[h])	n[g] (%) (IC del 95 %[h])	Diferencia (%)[i] (IC del 95 %[j])	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[k] (S/N)
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f]	1 mes después de la segunda dosis	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (–2,0, 2,2)	S

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos.

Nota: Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (extracción de la muestra de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita de la primera dosis y 1 mes después de la segunda dosis, sin detección del SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal]) en las visitas de la primera y de la segunda dosis y con un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada con extracción de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

Nota: La respuesta serológica se define como la consecución de una elevación ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis). Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera una respuesta serológica un resultado del análisis tras la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. N = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis antes de la vacunación y 1 mes después de la segunda dosis. Estos valores también son los denominadores utilizados en los cálculos del porcentaje de las tasas de respuesta serológica.
b. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
e. Se declara inmunogenicidad puente basada en la GMT si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la GMR es superior a 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
f. El NT50 frente al SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa

USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.

g. n = número de participantes con respuesta serológica basada en el NT50 1 mes después de la segunda dosis.
h. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
i. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad).
j. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
k. Se declara inmunogenicidad puente basada en la tasa de respuesta serológica si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en la respuesta serológica es superior a –10,0 %.

Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo

Se administró una dosis de refuerzo de Comirnaty a 401 participantes seleccionados aleatoriamente en el estudio 3. La eficacia de una dosis de refuerzo en niños de entre 5 y 11 años de edad se deduce a partir de la inmunogenicidad. La inmunogenicidad en este caso se evaluó mediante el NT50 frente a la cepa de referencia del SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Los análisis del NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con los valores antes de la dosis de refuerzo demostraron un aumento sustancial de las GMT en niños de entre 5 y 11 años de edad que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis y de la dosis de refuerzo. Este análisis se resume en la tabla 10.

Tabla 10. Resumen de la media geométrica de los títulos – NT50 – Participantes sin evidencia de infección – Fase 2/3 – Conjunto de análisis de la inmunogenicidad – Entre 5 y 11 años de edad – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

	Punto temporal de obtención de muestras[a]		
Ensayo	**1 mes después de la dosis de refuerzo (n^b = 67)** **GMT^c (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la segunda dosis (n^b = 96)** **GMT^c (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la dosis de refuerzo/ 1 mes después de la segunda dosis** **GMR^d (IC del 95 %[d])**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (1 mes después de la dosis de refuerzo menos 1 mes después de la segunda dosis) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).

<u>Población pediátrica</u>

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Comirnaty en la población pediátrica en la prevención de COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Toxicidad general

Las ratas que recibieron Comirnaty por vía intramuscular (recibieron 3 dosis humanas completas una vez por semana, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal) mostraron cierto grado de edema y eritema en el lugar de inyección y un aumento del número de leucocitos (incluidos basófilos y eosinófilos) compatibles con una respuesta inflamatoria, así como vacuolización de los hepatocitos portales sin signos de lesión hepática. Todos los efectos fueron reversibles.

Genotoxicidad/carcinogenicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad. No se prevé que los componentes de la vacuna (lípidos y ARNm) tengan potencial genotóxico.

Toxicidad para la reproducción

Se investigó la toxicidad para la reproducción y el desarrollo en ratas en un estudio combinado de toxicidad para el desarrollo y fertilidad en el que se administró Comirnaty por vía intramuscular a ratas hembra antes del apareamiento y durante la gestación (recibieron 4 dosis humanas completas, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal, entre el día 21 antes del apareamiento y el día 20 de gestación). Se produjeron respuestas de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en las madres desde antes del apareamiento hasta el final del estudio el día 21 después del parto, así como en los fetos y las crías. No se observaron efectos relacionados con la vacuna en la fertilidad femenina, la gestación ni el desarrollo embriofetal o de las crías. No se dispone de datos de Comirnaty en relación con la transferencia placentaria de la vacuna o la excreción de la vacuna en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterol
Trometamol
Hidrocloruro de trometamol
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C.
La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

18 meses si se conserva a entre –90 °C y –60 °C.
Dentro del periodo de validez de 18 meses, los viales descongelados (previamente congelados) se pueden conservar a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas.

Procedimiento de descongelación
Viales monodosis
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales monodosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales multidosis
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales multidosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 6 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados)
Conservación y transporte durante 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 18 meses.

- Al pasar la vacuna a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, se debe anotar la fecha de caducidad actualizada en el embalaje exterior y la vacuna se debe usar o desechar antes de la fecha de caducidad actualizada. Se debe tachar la fecha de caducidad original.
- Si la vacuna se recibe a entre 2 °C y 8 °C, se debe conservar a entre 2 °C y 8 °C. Se debe haber actualizado la fecha de caducidad indicada en el embalaje exterior para reflejar la fecha de caducidad en condiciones de refrigeración y se debe haber tachado la fecha de caducidad original.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar.

Manejo de las desviaciones de la temperatura durante la conservación en condiciones de refrigeración

- Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre –2 °C y 2 °C durante el periodo de validez de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C, incluidas hasta 12 horas después de la primera punción.

Esta información tiene por finalidad guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

Viales abiertos

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 12 horas a entre 2 °C y 30 °C, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya los riesgos de contaminación microbiana, el producto se

debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Durante la conservación, reduzca al mínimo la exposición a la luz ambiente y evite la exposición directa a la luz del sol y a la luz ultravioleta.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y la primera apertura, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

La dispersión Comirnaty JN.1 se suministra en un vial transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color azul con un precinto de aluminio.

Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.
Un vial multidosis (2,25 ml) contiene 6 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Tamaño del envase de viales monodosis: 10 viales.

Tamaño del envase de viales multidosis: 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty JN.1 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color azul** y que el **nombre del producto es Comirnaty JN.1 10 microgramos/dosis dispersión inyectable** (niños de entre 5 y 11 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
  - Viales monodosis: un envase de 10 viales monodosis puede tardar 2 horas en descongelarse.
  - Viales multidosis: un envase de 10 viales multidosis puede tardar 6 horas en descongelarse.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Preparación de dosis de 0,3 ml

- Mezcle suavemente los viales invirtiéndolos diez veces antes de su uso. No los agite.
- Antes de mezclarla, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas de color entre blanco y blanquecino.
- Después de mezclarla, la vacuna debe tener el aspecto de una dispersión entre transparente y ligeramente opalescente sin partículas visibles. No utilice la vacuna si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo:
  - Viales monodosis
    - Extraiga una dosis única de 0,3 ml de vacuna.
    - Deseche el vial y el volumen sobrante.
  - Viales multidosis
    - Los viales multidosis contienen 6 dosis de 0,3 ml cada una.
    - Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
    - Extraiga 0,3 ml de Comirnaty JN.1 para los niños de entre 5 y 11 años de edad.

  Para extraer 6 dosis de un mismo vial se deben **utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Anote la hora y la fecha apropiadas en el vial. Deseche la vacuna que no ha sido utilizada 12 horas después de la primera punción.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viales monodosis

EU/1/20/1528/032

Viales multidosis

EU/1/20/1528/033

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/diciembre/2020
Fecha de la última renovación: 10/octubre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comirnaty JN.1 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Envase	**Dosis por envase (ver las secciones 4.2 y 6.6)**	**Contenido por dosis**
Vial multidosis (0,4 ml) (cápsula de cierre de color granate)	10 dosis de 0,2 ml tras la dilución	Una dosis (0,2 ml) contiene 3 microgramos de bretovamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados, encapsulado en nanopartículas lipídicas).
Vial multidosis (0,48 ml) (cápsula de cierre de color amarillo)	3 dosis de 0,3 ml tras la dilución	Una dosis (0,3 ml) contiene 3 microgramos de bretovamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados, encapsulado en nanopartículas lipídicas).

El bretovamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (Omicron JN.1).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para dispersión inyectable (concentrado estéril).
La vacuna es una dispersión de color entre blanco y blanquecino (pH: 6,9-7,9).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty JN.1 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad sin antecedentes de haber completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o de infección previa por el SARS-CoV-2
Comirnaty JN.1 3 microgramos/dosis se administra por vía intramuscular tras la dilución en una pauta primaria de 3 dosis. Se recomienda administrar la segunda dosis 3 semanas después de la

primera dosis seguida de una tercera dosis administrada al menos 8 semanas después de la segunda dosis (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Si un niño cumple 5 años de edad entre sus dosis de la pauta primaria, deberá completar la pauta primaria con el mismo nivel de dosis de 3 microgramos.

Lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad con antecedentes de haber completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o de infección previa por el SARS-CoV-2
Comirnaty JN.1 3 microgramos/dosis se administra por vía intramuscular tras la dilución como dosis única para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty JN.1 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Personas gravemente inmunocomprometidas de entre 6 meses y 4 años de edad
Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas conforme a las recomendaciones nacionales (ver sección 4.4).

Intercambiabilidad
La pauta primaria puede consistir en cualquier vacuna Comirnaty previa o actual, sin superar el número total de dosis necesarias como pauta primaria. La pauta primaria solo se debe administrar una vez.

No se ha establecido la intercambiabilidad de Comirnaty con vacunas frente a COVID-19 de otros fabricantes.

Población pediátrica
Se dispone de formulaciones pediátricas para los niños de entre 5 y 11 años de edad. Para ver información detallada, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la vacuna en lactantes menores de 6 meses.

Forma de administración

Comirnaty JN.1 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular tras la dilución (ver sección 6.6).

Cápsula de cierre de color granate (vial de 10 dosis)
Tras la dilución, los viales con una **cápsula de cierre de color granate** de Comirnaty JN.1 contienen **10 dosis de 0,2 ml** de vacuna. Para extraer 10 dosis de un mismo vial, se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:

- Cada dosis debe contener **0,2 ml** de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de **0,2 ml**, deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

Cápsula de cierre de color amarillo (vial de 3 dosis)
Tras la dilución, los viales con una **cápsula de cierre de color amarillo** de Comirnaty JN.1 contienen **3 dosis de 0,3 ml** de vacuna. Se pueden utilizar jeringas y agujas convencionales para extraer 3 dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:

- Cada dosis debe contener **0,3 ml** de vacuna.

- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de **0,3 ml**, deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

En lactantes de entre 6 y menos de 12 meses de edad, el lugar de inyección recomendado es la cara anterolateral del muslo. En personas de 1 año de edad y mayores, el lugar de inyección recomendado es la cara anterolateral del muslo o el músculo deltoides.

No inyecte la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o medicamento.

Para las precauciones que se deben tomar antes de administrar la vacuna, ver sección 4.4.

Para instrucciones sobre la descongelación, la manipulación y la eliminación de la vacuna, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

Hipersensibilidad y anafilaxia
Se han notificado eventos de anafilaxia. El tratamiento y la supervisión médica apropiados deben estar siempre fácilmente disponibles en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se debe administrar ninguna otra dosis de la vacuna a las personas que hayan experimentado anafilaxia después de una dosis previa de Comirnaty.

Miocarditis y pericarditis
Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty. Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes (ver sección 4.8). Los datos disponibles indican que la mayoría de los casos se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados (incluidos los padres o cuidadores) que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar directrices o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Reacciones relacionadas con ansiedad
Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés (por ejemplo, mareo, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardiaca, alteración de la presión arterial, parestesia, hipoestesia y sudoración), asociadas al propio proceso de vacunación. Las reacciones relacionadas con estrés son temporales y se resuelven de forma espontánea. Se debe indicar a las personas que notifiquen los síntomas al responsable de la vacunación para su evaluación. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Enfermedad concomitante
La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación
Como con otras inyecciones intramusculares, la vacuna se debe administrar con precaución en personas que estén recibiendo tratamiento anticoagulante o en aquellas que presenten trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Personas inmunocomprometidas
No se ha evaluado la eficacia ni la seguridad de la vacuna en personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Comirnaty JN.1 puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

Duración de la protección
Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna
Como con cualquier vacuna, la vacunación con Comirnaty JN.1 puede no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 7 días después de la vacunación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado la administración concomitante de Comirnaty JN.1 con otras vacunas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Comirnaty JN.1 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable no está indicado en personas mayores de 5 años de edad.

Para información detallada sobre el uso en personas mayores de 5 años de edad, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Comirnaty JN.1 sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Comirnaty JN.1 se infiere a partir de los datos de seguridad de las vacunas Comirnaty previas.

Comirnaty
Lactantes de entre 6 y 23 meses de edad: después de 3 dosis
En un análisis del estudio 3 (fase 2/3), 2 176 lactantes (1 458 recibieron la vacuna Comirnaty 3 microgramos aprobada inicialmente y 718 recibieron un placebo) tenían entre 6 y 23 meses de edad. Según los datos del periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos de 28 de febrero de 2023, 720 lactantes de entre 6 y 23 meses de edad que recibieron una pauta primaria de 3 dosis (483 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 237 recibieron un placebo) han sido objeto de seguimiento durante una mediana de 1,7 meses después de la tercera dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes en lactantes de entre 6 y 23 meses de edad que recibieron alguna dosis de la pauta primaria fueron irritabilidad (> 60 %), somnolencia (> 40 %), disminución del apetito (> 30 %), dolor a la palpación en el lugar de inyección (> 20 %), enrojecimiento en el lugar de inyección y fiebre (> 10 %).

Niños de entre 2 y 4 años de edad: después de 3 dosis
En un análisis del estudio 3 (fase 2/3), 3 541 niños (2 368 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 1 173 recibieron un placebo) tenían entre 2 y 4 años de edad. Según los datos del periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos de 28 de febrero de 2023, 1 268 niños de entre 2 y 4 años de edad que recibieron una pauta primaria de 3 dosis (863 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 405 recibieron un placebo) han sido objeto de seguimiento durante una mediana de 2,2 meses después de la tercera dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 2 y 4 años de edad que recibieron alguna dosis de la pauta primaria fueron dolor en el lugar de inyección y fatiga (> 40 %), enrojecimiento en el lugar de inyección y fiebre (> 10 %).

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis
En el estudio 3, un total de 3 109 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 10 µg y un total de 1 538 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron un placebo. En el momento del análisis de la fase 2/3 del estudio 3 con los datos obtenidos hasta la fecha de corte de 20 de mayo de 2022, 2 206 niños (1 481 que recibieron Comirnaty 10 µg y 725 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis en el periodo de seguimiento ciego controlado con placebo. La evaluación de la seguridad en el estudio 3 está en curso.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en participantes de entre 5 y 11 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 30 %), enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (≥ 20 %), mialgia, escalofríos y diarrea (> 10 %).

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo
En un subgrupo del estudio 3, un total de 2 408 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty 10 microgramos al menos 5 meses (intervalo de entre 5,3 y 19,4 meses) después de completar la pauta primaria. El análisis del subgrupo del estudio 3 de fase 2/3 se basa en datos recopilados hasta la fecha de corte de 28 de febrero de 2023 (mediana del tiempo de seguimiento de 6,4 meses).

El perfil de seguridad global para la dosis de refuerzo fue similar al observado después de la pauta primaria. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad después de la dosis de refuerzo fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 30 %), cefalea (> 20 %), mialgia, escalofríos y enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %).

Adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis de seguimiento de seguridad a largo plazo en el estudio 2, 2 260 adolescentes (1 131 que recibieron Comirnaty y 1 129 que recibieron el placebo) tenían entre 12 y 15 años de edad. De ellos, 1 559 adolescentes (786 que recibieron Comirnaty y 773 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 90 %), fatiga y cefalea (> 70 %), mialgia y escalofríos (> 40 %), artralgia y fiebre (> 20 %).

Participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis
En el estudio 2, un total de 22 026 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 30 µg y un total de 22 021 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron un placebo (incluidos 138 y 145 adolescentes de 16 y 17 años de edad en los grupos de la vacuna y del placebo, respectivamente). Un total de 20 519 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron 2 dosis de Comirnaty.

En el momento del análisis del estudio 2 con fecha de corte de los datos de 13 de marzo de 2021 para el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de apertura del ciego del tratamiento de los participantes, un total de 25 651 (58,2 %) participantes (13 031 que recibieron Comirnaty y 12 620 que recibieron el placebo) de 16 años de edad y mayores habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis. Esto incluía un total de 15 111 participantes (7 704 que recibieron Comirnaty y 7 407 que recibieron el placebo) de entre 16 y 55 años de edad y un total de 10 540 participantes (5 327 que recibieron Comirnaty y 5 213 que recibieron el placebo) de 56 años de edad y mayores.

Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 50 %), mialgia (> 40 %), escalofríos (> 30 %), artralgia (> 20 %) y fiebre e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %), y generalmente fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en un plazo de pocos días después de la vacunación. Una edad mayor se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactogenicidad.

El perfil de seguridad en 545 participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron Comirnaty, que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, fue similar al observado en la población general.

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
Un subgrupo de los participantes de 306 adultos de entre 18 y 55 años de edad en la fase 2/3 del estudio 2 que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 6 meses (intervalo de entre 4,8 y 8,0 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 8,3 meses (intervalo de entre 1,1 y 8,5 meses) y 301 participantes habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 6 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (22 de noviembre de 2021).

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo fue similar al observado después de 2 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de entre 18 y 55 años de edad fueron dolor

en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 30 %), escalofríos y artralgia (> 20 %).

En el estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo, los participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (5 081 participantes) o placebo (5 044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de Comirnaty. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 2,8 meses (intervalo de entre 0,3 y 7,5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos (8 de febrero de 2022). De ellos, 1.281 participantes (895 que recibieron Comirnaty y 386 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo de Comirnaty. No se identificaron nuevas reacciones adversas a Comirnaty.

Un subgrupo de los participantes en la fase 2/3 del estudio 2 de 825 adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 11,2 meses (intervalo de entre 6,3 y 20,1 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 9,5 meses (intervalo de entre 1,5 y 10,7 meses) conforme a los datos obtenidos hasta la fecha de corte de los datos (3 de noviembre de 2022). No se identificó ninguna reacción adversa nueva de Comirnaty.

Dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19
En 5 estudios independientes sobre el uso de una dosis de refuerzo de Comirnaty en personas que habían completado la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) no se identificaron nuevos problemas de seguridad (ver sección 5.1).

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Lactantes de entre 6 y 23 meses de edad: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 6 (fase 3), 39 participantes de entre 6 y 23 meses de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos) entre 2,1 y 8,6 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,7 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de entre 6 y 23 meses de edad fueron irritabilidad (> 20 %), disminución del apetito (> 10 %) y somnolencia (> 10 %).

Niños de entre 2 y 4 años de edad: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 6 (fase 3), 124 participantes de entre 2 y 4 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos) entre 2,2 y 8,6 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,8 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de entre 2 y 4 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 30 %) y fatiga (> 20 %).

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 6 (fase 3), 113 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty

Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos) entre 2,6 y 8,5 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,6 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de entre 5 y 11 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 40 %), cefalea (> 20 %) y mialgia (> 10 %).

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 5 (fase 2/3), 107 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 313 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 306 participantes de 56 años de edad y mayores que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos) entre 5,4 y 16,9 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,5 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 12 años de edad y mayores fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 20 %), escalofríos (> 10 %) y artralgia (> 10 %).

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 6 meses de edad y mayores

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos se presentan a continuación conforme a las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 6 meses de edad y mayores

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfadenopatía[a]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema[i], prurito, urticaria, angioedema[b])
	No conocida	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad[k]
	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea; somnolencia[k]
	Poco frecuentes	Mareo[d]; letargia
	Raros	Parálisis facial periférica aguda[c]
	No conocida	Parestesia[d]; hipoestesia[d]
Trastornos cardiacos	Muy raros	Miocarditis[d]; pericarditis[d]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea[d]
	Frecuentes	Náuseas; vómitos[d]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hiperhidrosis; sudoración nocturna
	No conocida	Eritema multiforme[d]

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia; mialgia
	Poco frecuentes	Dolor en la extremidad[e]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Hemorragia menstrual abundante[l]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección; dolor a la palpación en el lugar de inyección[k] fatiga; escalofríos; fiebre[f]; hinchazón en el lugar de inyección
	Frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de inyección[h]
	Poco frecuentes	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección
	No conocida	Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna[d]; hinchazón facial[g]

a. En participantes de 5 años de edad y mayores, se notificó una frecuencia más alta de linfadenopatía después de una dosis de refuerzo (≤ 2,8 %) que después de dosis primarias (≤ 0,9 %) de la vacuna.
b. La categoría de frecuencia para el angioedema fue raras.
c. Durante el periodo de seguimiento de la seguridad del ensayo clínico hasta el 14 de noviembre de 2020, cuatro participantes del grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 notificaron parálisis facial periférica aguda. La aparición de parálisis facial tuvo lugar el día 37 después de la primera dosis (el participante no recibió la segunda dosis) y los días 3, 9 y 48 después de la segunda dosis. No se notificaron casos de parálisis facial periférica aguda en el grupo del placebo.
d. Reacción adversa determinada después de la autorización.
e. Hace referencia al brazo vacunado.
f. Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
g. Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
h. El enrojecimiento en el lugar de inyección se produjo con una frecuencia mayor (muy frecuente) en participantes de entre 6 meses y 11 años de edad.
i. La categoría de frecuencia para el exantema fue frecuentes en los participantes de entre 6 y 23 meses de edad.
j. La categoría de frecuencia para la disminución del apetito fue muy frecuentes en los participantes de entre 6 y 23 meses de edad.
k. La irritabilidad, el dolor a la palpación en el lugar de inyección y la somnolencia corresponden a participantes de entre 6 y 23 meses de edad.
l. La mayoría de los casos no parecían ser graves y eran de carácter temporal.

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis y pericarditis
El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Comirnaty es más alto en los varones jóvenes (ver sección 4.4).

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Comirnaty. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 0,265 (IC del 95 % de 0,255 a 0,275) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días tras la segunda dosis, hubo 0,56 (IC del 95 % de 0,37 a 0,74) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas.

Datos limitados indican que el riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty en niños de entre 5 y 11 años de edad parece ser menor que entre los 12 y los 17 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se dispone de datos de sobredosis de 52 participantes en estudio incluidos en el ensayo clínico que, debido a un error en la dilución, recibieron 58 microgramos de Comirnaty. Los receptores de la vacuna no comunicaron un aumento de la reactogenicidad ni de las reacciones adversas.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar las funciones vitales y un posible tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas virales, código ATC: J07BN01

Mecanismo de acción

El ARN mensajero con nucleósidos modificados presente en Comirnaty está formulado en nanopartículas lipídicas, que posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped para dirigir la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2. El ARNm codifica una proteína S anclada a la membrana y de longitud completa con dos mutaciones puntuales en la hélice central. La mutación de estos dos aminoácidos a prolina bloquea la proteína S en una conformación prefusión preferida desde el punto de vista antigénico. La vacuna genera respuestas tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular contra el antígeno de la espícula (S), que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19.

Eficacia

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Inmunogenicidad en lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un análisis de un subgrupo del estudio 6, 60 participantes de entre 6 meses y 4 años de edad recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos) después de recibir 3 dosis previas de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión. Los resultados incluyen los datos de inmunogenicidad de un subgrupo de comparación de participantes de entre 6 meses y 4 años de edad del estudio 3 que recibieron 3 dosis de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión.

Un mes después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis), una dosis de refuerzo con Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos) dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la variante ómicron BA.4-5 más altos (independientemente de la situación inicial respecto del SARS-CoV-2) en comparación con los títulos del grupo de comparación que recibió 3 dosis de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos) también dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la cepa de referencia similares a los títulos observados en el grupo de comparación.

En la tabla 2 se presentan los resultados de inmunogenicidad de la vacuna después de una dosis de refuerzo en participantes de entre 6 meses y 4 años de edad.

Tabla 2. Media geométrica de los títulos – subgrupo del estudio 6 – participantes con o sin evidencia de infección – entre 6 meses y 4 años de edad – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Grupo de edad	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Grupo de vacuna (conforme a la asignación/aleatorización)			
			Estudio 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 microgramos Cuarta dosis y 1 mes después de la cuarta dosis		Estudio 3 Comirnaty 3 microgramos Tercera dosis y 1 mes después de la tercera dosis	
			n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	Entre 6 meses y 4 años	Prevacunación	54	192,5 (120,4, 307,8)	54	70,5 (51,1, 97,2)
		1 mes	58	1 695,2 (1 151,8, 2 494,9)	54	607,9 (431,1, 857,2)
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	Entre 6 meses y 4 años	Prevacunación	57	2 678,1 (1 913,0, 3 749,2)	53	776,8 (536,4, 1 125,0)
		1 mes	58	9 733,0 (7 708,2, 12 289,6)	53	9 057,3 (7 223,4, 11 356,8)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal de obtención de muestras dado.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).

Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)

En un análisis de un subgrupo del estudio 6, 103 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían recibido previamente una pauta primaria de 2 dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Los resultados incluyen los datos de inmunogenicidad de un subgrupo de comparación de participantes de entre 5 y 11 años de edad del estudio 3 que recibieron 3 dosis de Comirnaty. En los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una cuarta dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una tercera dosis de Comirnaty, el 57,3 % y el 58,4 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

La respuesta inmunitaria 1 mes después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la variante ómicron BA.4/BA.5 generalmente similares a los títulos observados en el grupo de comparación que recibió 3 dosis de Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 también dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la cepa de referencia similares a los títulos observados en el grupo de comparación.

En la tabla 3 se presentan los resultados de inmunogenicidad de la vacuna después de una dosis de refuerzo en participantes de entre 5 y 11 años de edad.

Tabla 3. Estudio 6 – Razón de la media geométrica y media geométrica de los títulos – participantes con o sin evidencia de infección – entre 5 y 11 años de edad – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Grupo de vacuna (conforme a la asignación/aleatorización)				
		Estudio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgramos Cuarta dosis y 1 mes después de la cuarta dosis		Estudio 3 Comirnaty 10 microgramos Tercera dosis y 1 mes después de la tercera dosis		Estudio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgramos
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMR[d] (IC del 95 %[d])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[e]	Prevacunación	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 mes	102	2 189,9 (1 742,8, 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8, 1 651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Cepa de referencia - NT50 (título)[e]	Prevacunación	102	2 904,0 (2 372,6, 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7, 1 658,2)	-
	1 mes	102	8 245,9 (7 108,9, 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5, 8 267,8)	-

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el ensayo especificado en el punto temporal de obtención de muestras dado.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados del ensayo y los IC correspondientes basados en el análisis de los resultados del ensayo transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente iniciales, la situación de infección posinicial y el grupo de vacuna como covariables.
e. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).

Inmunogenicidad en participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)

En un análisis de un subgrupo del estudio 5, 105 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 297 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 286 participantes de 56 años de edad y mayores que habían recibido previamente una pauta primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. En participantes de entre 12 y 17 años de edad, de entre 18 y 55 años de edad y de 56 años de edad y mayores, el 75,2 %, el 71,7 % y el 61,5 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

Los análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente a la variante ómicron BA.4-5 y frente a la cepa de referencia en participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 en comparación con un subgrupo de participantes del estudio 4 que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty mostraron superioridad de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre Comirnaty basada en la razón de la media geométrica (GMR), no inferioridad basada en la diferencia en las tasas de respuesta serológica con respecto a la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 y no inferioridad de la respuesta inmunitaria frente a la cepa de referencia basada en la GMR (tabla 4).

Los análisis de NT50 frente a la variante ómicron BA.4/BA.5 en participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 mostraron no inferioridad de la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 en los participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con los participantes de 56 años de edad y mayores basada tanto en la GMR como en la diferencia en las tasas de respuesta serológica (tabla 4).

En el estudio también se evaluó el nivel de NT50 frente a la variante ómicron BA.4-5 del SARS-CoV-2 y frente a la cepa de referencia antes de la vacunación y 1 mes después de la vacunación en participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) (tabla 5).

Tabla 4. GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 y diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 y Comirnaty en un subgrupo del estudio 4 – participantes con o sin evidencia de infección por el SARS-CoV-2 – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Estudio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad /≥ 56 años de edad**	**≥ 56 años de edad Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16)[e]	2,91 (2,45, 3,44)[f]
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56)[g]
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna ≥ 56 años de edad**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad/≥ 56 años de edad**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[j])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	–3,03 (–9,68, 3,63)[m]	26,77 (19,59, 33,95)[n]

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Nota: Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al momento inicial. Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera respuesta serológica un resultado del ensayo posterior a la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
b. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
c. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados y los IC correspondientes basados en el análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los términos del título inicial de anticuerpos neutralizantes (escala logarítmica) y del grupo de vacuna o del grupo de edad.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).
e. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67.
f. Se declara superioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 1.
g. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
h. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal previo a la vacunación y en el punto temporal para la recogida de muestras dado. Este valor es el denominador para el cálculo del porcentaje.
i. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
j. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
k. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
l. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por la categoría del título inicial de anticuerpos neutralizantes (< mediana, ≥ mediana) para la diferencia en las proporciones. La mediana de los títulos iniciales de anticuerpos neutralizantes se calculó en función de los datos agrupados de dos grupos de comparación.
m. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –10 %.
n. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –5 %.

Tabla 5. Media geométrica de los títulos – subgrupos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 del estudio 5 – antes y 1 mes después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) – participantes de 12 años de edad y mayores – con o sin evidencia de infección – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Entre 12 y 17 años de edad		Entre 18 y 55 años de edad		56 años de edad y mayores	
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	Prevacunación	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 mes	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	Prevacunación	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 mes	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.

b n = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.

c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.

d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4-5).

Comirnaty

El estudio 2 es un estudio de fase 1/2/3, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento para el observador, de selección de vacuna candidata, de búsqueda de dosis y de eficacia en participantes de 12 años de edad y mayores. La aleatorización se estratificó en función de la edad: de 12 a 15 años de edad, de 16 a 55 años de edad o de 56 años de edad y mayores, con un mínimo del 40 % de participantes en el grupo ≥ 56 años. En el estudio se excluyó a los participantes inmunocomprometidos y a aquellos que tenían un diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19. Se incluyó a participantes con enfermedad estable preexistente, definida como enfermedad que no requirió un cambio importante del tratamiento ni hospitalización por agravamiento de la enfermedad en las 6 semanas previas a la inclusión, así como a participantes con infección estable conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB).

Eficacia en participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis

En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 44 000 participantes para recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 aprobada inicialmente o del placebo. Los análisis de la eficacia incluyeron a participantes que recibieron su segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera dosis. La mayoría (93,1 %) de los receptores de la vacuna recibió la segunda dosis entre 19 días y 23 días después de la primera dosis. Está previsto realizar un seguimiento de los participantes durante un máximo de 24 meses después de la segunda dosis, para efectuar evaluaciones de la seguridad y eficacia frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 14 días antes y después de la administración de una vacuna antigripal para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 60 días antes o después de recibir

hemoderivados/productos plasmáticos o inmunoglobulinas hasta la conclusión del estudio para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19.

La población para el análisis del criterio principal de valoración de la eficacia incluyó a 36 621 participantes de 12 años de edad y mayores (18 242 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 18 379 en el grupo del placebo) sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis. Además, 134 participantes tenían entre 16 y 17 años de edad (66 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 68 en el grupo del placebo) y 1 616 participantes tenían 75 años de edad o más (804 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 812 en el grupo del placebo).

En el momento del análisis del criterio principal de valoración de la eficacia, los participantes habían sido objeto de seguimiento en busca de la aparición de COVID-19 sintomática durante un total de 2 214 personas-años para la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y durante un total de 2 222 personas-años en el grupo del placebo.

No se observaron diferencias clínicas significativas en la eficacia global de la vacuna en participantes que presentaban riesgo de COVID-19 grave, incluidos aquellos con 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave (p. ej., asma, índice de masa corporal [IMC] $\geq$ 30 kg/m^2, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

La información sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 18 198 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)[e]**
Todos los participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
De 16 a 64 años	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 años o más	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
De 65 a 74 años	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 años y mayores	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (–13,1; 100,0)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19. (*Definición de caso: [al menos 1 de] fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la última dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.

b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia. El IC no está ajustado en función de la multiplicidad.

La eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 % del 89,6 % al 97,6 %) en los participantes de 16 años de edad y mayores con o sin signos de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis de subgrupos del criterio principal de valoración de la eficacia mostraron estimaciones puntuales de la eficacia similares entre sexos, grupos étnicos y los participantes con enfermedades concomitantes asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Se realizaron análisis actualizados de eficacia con los casos adicionales de COVID-19 confirmados recogidos durante la fase de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento, que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población evaluable en cuanto a la eficacia.

La información actualizada sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 7.

Tabla 7. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2* antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) durante el período de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 20 998 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])
Todos los participantes[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años o más	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
De 65 a 74 años	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 años y mayores	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.
a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.

c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
f. Se incluyen los casos confirmados en participantes de entre 12 y 15 años de edad: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

En el análisis actualizado de la eficacia, la eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 91,1 % (IC del 95 % del 88,8 % al 93,0 %) durante el periodo en el que las variantes de Wuhan/silvestre y alfa eran las cepas circulantes predominantes en los participantes de la población evaluable en cuanto a la eficacia con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis actualizados de la eficacia por subgrupo mostraron estimaciones puntuales similares de la eficacia en los distintos sexos, grupos étnicos, regiones geográficas y participantes con enfermedades concomitantes y obesidad asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Eficacia frente a la COVID-19 grave
Los análisis actualizados de la eficacia de los criterios de valoración secundarios de la eficacia respaldaron el beneficio de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la COVID-19 grave.

A fecha de 13 de marzo de 2021, solo se presenta la eficacia de la vacuna frente a la COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 (tabla 8), ya que el número de casos de COVID-19 en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar en los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 tanto en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 como en el grupo del placebo.

Tabla 8. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 conforme a la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos* después de la primera dosis o a partir de 7 días después de la segunda dosis en el seguimiento controlado con placebo

	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])	**Placebo casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[c])**
Después de la primera dosis[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 días después de la segunda dosis[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).
* La FDA define COVID-19 grave como COVID-19 confirmada y presencia de al menos uno de los siguientes acontecimientos:

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardiaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno ≤ 93 % en el aire ambiente al nivel del mar, o cociente entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno < 300 mm Hg).
- Insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación con membrana extracorpórea [OMEC]).

- Evidencia de choque cardiocirculatorio (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mm Hg o necesidad de vasopresores).
- Disfunción renal, hepática o neurológica aguda grave.
- Ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- Muerte.

a. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
b. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
c. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
d. Eficacia evaluada en toda la población evaluable en cuanto a la eficacia disponible que recibió la primera dosis (población por intención de tratar modificada) que incluía a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio.
e. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es desde la primera dosis hasta el final del período de vigilancia.
f. Eficacia evaluada en la población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) que incluía a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio conforme a la aleatorización dentro del plazo predefinido y que no presentaban ninguna desviación importante del protocolo conforme al criterio del médico.
g. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

Eficacia e inmunogenicidad en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis inicial del estudio 2 en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (lo que representa una mediana de duración del seguimiento de > 2 meses después de la segunda dosis) sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 005 participantes que recibieron la vacuna y hubo 16 casos en los 978 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 75,3 al 100,0). En participantes con o sin evidencia de infección previa no hubo ningún caso en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 18 casos en los 1 110 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 78,1 al 100,0).

Se realizaron análisis de eficacia actualizados con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia actualizado del estudio 2 en adolescentes de 12 a 15 años de edad sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 057 participantes que recibieron la vacuna y hubo 28 casos en los 1 030 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 86,8 al 100,0) durante el periodo en el que la variante alfa era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 0 casos en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 30 casos en los 1 109 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 87,5 al 100,0).

En el estudio 2, se realizó un análisis de los títulos de neutralización del SARS-CoV-2 un mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis comparando la respuesta en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (n = 190) con la respuesta en participantes de entre 16 y 25 años de edad (n = 170).

La razón de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) de los títulos entre el grupo de entre 12 y 15 años de edad y el grupo de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,76, con un IC del 95 % bilateral de entre 1,47 y 2,10. Por consiguiente, se cumplió el criterio de no inferioridad de 1,5 veces, ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) fue > 0,67.

Eficacia e inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis
El estudio 3 es un estudio de fase 1/2/3 que consta de una parte de búsqueda de dosis de la vacuna sin enmascaramiento (fase 1) y de una parte de eficacia multicéntrica, multinacional, aleatorizada, controlada con un placebo salino y con enmascaramiento para el observador (fase 2/3) en el que se ha incluido a participantes de entre 5 y 11 años de edad. La mayoría (94,4 %) de los receptores de la vacuna aleatorizados recibieron la segunda dosis entre 19 y 23 días después de la primera dosis.

En la tabla 9 se presentan los resultados descriptivos de la eficacia de la vacuna en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2. No se observaron casos de COVID-19 ni en el grupo de la vacuna ni en el grupo del placebo en participantes con evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Tabla 9. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis: sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Fase 2/3 – Población de niños de entre 5 y 11 años de edad evaluable en cuanto a la eficacia

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 10 µg/dosis Nª = 1 305 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	**Placebo Nª = 663 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)**
Niños de entre 5 y 11 años de edad	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7, 98,3)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas incluían: fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del periodo de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

Se realizaron análisis de eficacia basados en hipótesis preespecificadas con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia del estudio 3 en niños de 5 a 11 años de edad sin evidencia de infección previa, hubo 10 casos en los 2 703 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 348 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 88,2 % (intervalo de confianza del 95 % del 76,2 al 94,7) durante el periodo en el que la variante delta era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 12 casos en los 3 018 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 511 participantes que

recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 85,7 % (intervalo de confianza del 95 % del 72,4 al 93,2).

En el estudio 3, un análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes demostró la eficacia mediante inmunogenicidad puente de las respuestas inmunitarias al comparar niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) de la parte de fase 2/3 del estudio 3 con participantes de entre 16 y 25 años de edad de la parte de fase 2/3 del estudio 2 que no tenían evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, ya que se cumplieron los criterios preespecificados de inmunogenicidad puente para la razón de la media geométrica (GMR) y la diferencia de respuesta serológica, definida la respuesta serológica como la consecución de una elevación de al menos 4 veces del NT50 frente al SARS-CoV-2 con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis).

La GMR del NT50 frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) en comparación con el valor en adultos jóvenes de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,04 (IC del 95 % bilateral: 0,93, 1,18). Entre los participantes sin evidencia previa de infección por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, el 99,2 % de los niños de entre 5 y 11 años de edad y el 99,2 % de los participantes de entre 16 y 25 años de edad presentaban una respuesta serológica 1 mes después de la segunda dosis. La diferencia en las proporciones de pacientes que presentaban una respuesta serológica entre los dos grupos de edad (niños y adultos jóvenes) fue del 0,0 % (IC del 95 % bilateral: –2,0 %, 2,2 %). Esta información se presenta en la tabla 10.

Tabla 10. Resumen de la razón de la media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 % y de la diferencia de los porcentajes de participantes con respuesta serológica – Comparación de niños de entre 5 y 11 años de edad (estudio 3) y participantes de entre 16 y 25 años de edad (estudio 2) – Participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la segunda dosis – Subgrupo de inmunogenicidad puente – Fase 2/3 – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

		Vacuna de ARNm frente a COVID-19		Entre 5 y 11 años/ entre 16 y 25 años	
		10 µg/dosis Entre 5 y 11 años Nª = 264	30 µg/dosis Entre 16 y 25 años Nª = 253		
	Punto temporal[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMR[d] (IC del 95 %[d])	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[e] (S/N)
Media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f] (GMT[c])	1 mes después de la segunda dosis	1 197,6 (1 106,1, 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5, 1 257,2)	1,04 (0,93, 1,18)	S
	Punto temporal[b]	n[g] (%) (IC del 95 %[h])	n[g] (%) (IC del 95 %[h])	Diferencia (%)[i] (IC del 95 %[j])	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[k] (S/N)
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f]	1 mes después de la segunda dosis	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (–2,0, 2,2)	S

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos.

Nota: Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (extracción de la muestra de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita de la primera dosis y 1 mes después de la segunda dosis, sin detección del SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal]) en las visitas de la primera y de la segunda dosis y con un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada con extracción de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

Nota: La respuesta serológica se define como la consecución de una elevación ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis). Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera una respuesta serológica un resultado del análisis tras la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. N = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis antes de la vacunación y 1 mes después de la segunda dosis. Estos valores también son los denominadores utilizados en los cálculos del porcentaje de las tasas de respuesta serológica.
b. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
e. Se declara inmunogenicidad puente basada en la GMT si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la GMR es superior a 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
f. El NT50 frente al SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa

USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.

g. n = número de participantes con respuesta serológica basada en el NT50 1 mes después de la segunda dosis.
h. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
i. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad).
j. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
k. Se declara inmunogenicidad puente basada en la tasa de respuesta serológica si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en la respuesta serológica es superior a –10,0 %.

Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo

Se administró una dosis de refuerzo de Comirnaty a 401 participantes seleccionados aleatoriamente en el estudio 3. La eficacia de una dosis de refuerzo en niños de entre 5 y 11 años de edad se deduce a partir de la inmunogenicidad. La inmunogenicidad en este caso se evaluó mediante el NT50 frente a la cepa de referencia del SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Los análisis del NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con los valores antes de la dosis de refuerzo demostraron un aumento sustancial de las GMT en niños de entre 5 y 11 años de edad que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis y de la dosis de refuerzo. Este análisis se resume en la tabla 11.

Tabla 11. Resumen de la media geométrica de los títulos – NT50 – Participantes sin evidencia de infección – Fase 2/3 – Conjunto de análisis de la inmunogenicidad – Entre 5 y 11 años de edad – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

	Punto temporal de obtención de muestras[a]		
Ensayo	**1 mes después de la dosis de refuerzo (n^b = 67) GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la segunda dosis (n^b = 96) GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la dosis de refuerzo/ 1 mes después de la segunda dosis GMR[d] (IC del 95 %[d])**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (1 mes después de la dosis de refuerzo menos 1 mes después de la segunda dosis) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).

Eficacia e inmunogenicidad de una pauta primaria de 3 dosis en lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad

El análisis de la eficacia del estudio 3 se realizó en la población combinada de participantes de entre 6 meses y 4 años de edad basado en casos confirmados entre 873 participantes en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 381 participantes en el grupo del placebo (razón de aleatorización de 2:1) que recibieron las 3 dosis de la intervención del estudio durante el periodo de seguimiento con enmascaramiento cuando la variante ómicron del SARS-CoV-2 (BA.2) era la variante predominante en circulación (fecha de corte de los datos de 17 de junio de 2022).

Los resultados de eficacia de la vacuna después de la tercera dosis en participantes de entre 6 meses y 4 años de edad se presentan en la tabla 12.

Tabla 12. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la tercera dosis –Periodo de seguimiento con enmascaramiento – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la tercera dosis – Fase 2/3 – Entre 6 meses y 4 años de edad – Población evaluable en cuanto a la eficacia (tercera dosis)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la tercera dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 3 µg/dosis Nª = 873 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo Nª = 381 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])**
De 6 meses a 4 años[e]	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8, 87,6)
De 2 a 4 años	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6, 89,4)
De 6 a 23 meses	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7, 94,7)

Abreviaturas: SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

* Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la tercera dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en las visitas de la primera dosis, 1 mes después de la segunda dosis [si está disponible] y la tercera dosis [si está disponible] y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas del estudio de la primera, la segunda y la tercera dosis y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN [hisopo nasal] en cualquier visita no programada antes de 7 días después de recibir la tercera dosis) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la tercera dosis hasta el final del periodo de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral del 95 % de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.

La eficacia de la vacuna en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar a la observada en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2.

Se cumplieron los criterios de COVID-19 grave (descritos en el protocolo, basados en la definición de la FDA y modificados para niños) en 12 casos (8 con la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 4 con el placebo) entre los participantes de entre 6 meses y 4 años de edad. Entre los participantes de entre 6 y 23 meses de edad, se cumplieron los criterios de COVID-19 grave en 3 casos (2 con la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 1 con el placebo).

Se han realizado análisis de inmunogenicidad en el subgrupo de inmunogenicidad puente de 82 participantes del estudio 3 de entre 6 y 23 meses de edad y 143 participantes del estudio 3 de entre 2 y 4 años de edad sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la tercera dosis basados en una fecha de corte de los datos de 29 de abril de 2022.

Se compararon los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 entre un subgrupo de inmunogenicidad de participantes de fase 2/3 de entre 6 y 23 meses de edad y de entre 2 y 4 años de edad del estudio 3 1 mes después de la pauta primaria de tres dosis y un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes de fase 2/3 del estudio 2 de entre 16 y 25 años de edad 1 mes después de la pauta primaria de dos dosis, utilizando un ensayo de microneutralización frente a la cepa de referencia (USA_WA1/2020).

Los análisis principales de inmunogenicidad puente compararon la media geométrica de los títulos (utilizando una razón de la media geométrica [GMR]) y las tasas de respuesta serológica (definida como la consecución de al menos un aumento por un factor de cuatro en el NT50 frente al SARS-CoV-2 con respecto a antes de la primera dosis) en la población evaluable en cuanto a inmunogenicidad de participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la tercera dosis en participantes de entre 6 y 23 meses de edad y de entre 2 y 4 años de edad y hasta 1 mes después de la segunda dosis en participantes de entre 16 y 25 años de edad. Se cumplieron los criterios preespecificados de inmunogenicidad puente para la GMR y para la diferencia en la respuesta serológica en ambos grupos de edad (tabla 13).

Tabla 13. GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 y diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación – Subgrupo de inmunogenicidad puente – Participantes de entre 6 meses y 4 años de edad (estudio 3) 1 mes después de la tercera dosis y participantes de entre 16 y 25 años de edad (estudio 2) 1 mes después de la segunda dosis – Sin evidencia de infección por el SARS-CoV-2 – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad puente

GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación							
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)[e]							
Edad	**N[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b]) (1 mes después de la tercera dosis)**	**Edad**	**N[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b]) (1 mes después de la segunda dosis)**	**Edad**	**GMR[c,d] (IC del 95 %)**
De 2 a 4 años	143	1 535,2 (1 388,2, 1 697,8)	De 16 a 25 años	170	1 180,0 (1 066,6, 1 305,4)	De 2 a 4 años/De 16 a 25 años	1,30 (1,13, 1,50)
De 6 a 23 meses	82	1 406,5 (1 211,3, 1 633,1)	De 16 a 25 años	170	1 180,0 (1 066,6, 1 305,4)	De 6 a 23 meses/De 16 a 25 años	1,19 (1,00, 1,42)
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación							
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)[e]							
Edad	**N[a]**	**n[f] (%) (IC del 95 %[g]) (1 mes después de la tercera dosis)**	**Edad**	**N[a]**	**n[f] (%) (IC del 95 %[g]) (1 mes después de la segunda dosis)**	**Edad**	**Porcentaje de diferencia en las tasas de respuesta serológica[h] (IC del 95 %[i])[j]**
De 2 a 4 años	141	141(100,0) (97,4, 100,0)	De 16 a 25 años	170	168 (98,8) (95,8, 99,9)	De 2 a 4 años/De 16 a 25 años	1,2 (1,5, 4,2)
De 6 a 23 meses	80	80 (100,0) (95,5, 100,0)	De 16 a 25 años	170	168 (98,8) (95,8, 99,9)	De 6 a 23 meses/De 16 a 25 años	1,2 (3,4, 4,2)

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos

neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.
Nota: Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (extracción de la muestra de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis [estudio 2] o 1 mes después de la tercera dosis [estudio 3]) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en las visitas de la primera dosis, de la tercera dosis [estudio 3] y 1 mes después de la segunda dosis [estudio 2] o 1 mes después de la tercera dosis [estudio 3], sin detección del SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas del estudio de la primera, de la segunda y de la tercera dosis [estudio 3] y con un resultado negativo mediante TAAN [hisopo nasal] en cualquier visita no programada con extracción de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis [estudio 2] o 1 mes después de la tercera dosis [estudio 3]) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.
Nota: La respuesta serológica se define como la consecución de una elevación ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis). Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera una respuesta serológica un resultado del análisis tras la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. N = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados para las GMT y número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado en el momento inicial y a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados para las tasas de respuesta serológica.
b. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
c. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (grupo de menor edad menos grupo de entre 16 y 25 años de edad) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
d. Para cada grupo de menor edad (de 2 a 4 años, de 6 a 23 meses), se declara inmunogenicidad puente basada en la GMR si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la razón GMR es superior a 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
e. El NT50 frente al SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.
f. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados.
g. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
h. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (grupo de menor edad menos grupo de entre 16 y 25 años de edad).
i. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
j. Para cada grupo de menor edad (de 2 a 4 años, de 6 a 23 meses), se declara inmunogenicidad puente basada en la tasa de respuesta serológica si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la diferencia de las proporciones es superior a –10,0 % siempre que se cumplan los criterios de inmunogenicidad puente basados en la GMR.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Comirnaty en la población pediátrica en la prevención de COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Toxicidad general

Las ratas que recibieron Comirnaty por vía intramuscular (recibieron 3 dosis humanas completas una vez por semana, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal) mostraron cierto grado de edema y eritema en el lugar de inyección y un aumento del número de leucocitos (incluidos basófilos y eosinófilos) compatibles con una respuesta inflamatoria, así como vacuolización de los hepatocitos portales sin signos de lesión hepática. Todos los efectos fueron reversibles.

Genotoxicidad/carcinogenicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad. No se prevé que los componentes de la vacuna (lípidos y ARNm) tengan potencial genotóxico.

Toxicidad para la reproducción

Se investigó la toxicidad para la reproducción y el desarrollo en ratas en un estudio combinado de toxicidad para el desarrollo y fertilidad en el que se administró Comirnaty por vía intramuscular a ratas hembra antes del apareamiento y durante la gestación (recibieron 4 dosis humanas completas, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal, entre el día 21 antes del apareamiento y el día 20 de gestación). Se produjeron respuestas de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en las madres desde antes del apareamiento hasta el final del estudio el día 21 después del parto, así como en los fetos y las crías. No se observaron efectos relacionados con la vacuna en la fertilidad femenina, la gestación ni el desarrollo embriofetal o de las crías. No se dispone de datos de Comirnaty en relación con la transferencia placentaria de la vacuna o la excreción de la vacuna en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterol
Trometamol
Hidrocloruro de trometamol
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C.
La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

18 meses si se conserva a entre -90 °C y -60 °C.
Dentro del periodo de validez de 18 meses, los viales descongelados (previamente congelados) se pueden conservar a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas.

Procedimiento de descongelación
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados)
10 semanas de conservación y transporte a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 18 meses.

- Al pasar la vacuna a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, se debe anotar la fecha de caducidad actualizada en el embalaje exterior y la vacuna se debe usar o desechar antes de la fecha de caducidad actualizada. Se debe tachar la fecha de caducidad original.
- Si la vacuna se recibe a entre 2 °C y 8 °C, se debe conservar a entre 2 °C y 8 °C. Se debe haber actualizado la fecha de caducidad indicada en el embalaje exterior para reflejar la fecha de caducidad en condiciones de refrigeración y se debe haber tachado la fecha de caducidad original.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.
Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar.

Manejo de las desviaciones de la temperatura durante la conservación en condiciones de refrigeración

- Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre –2 °C y 2 °C, y dentro del periodo de validez de 10 semanas entre 2 °C y 8 °C.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C, incluidas hasta 12 horas después de la primera punción.

Esta información tiene por finalidad guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

Medicamento diluido

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 12 horas a entre 2 °C y 30 °C tras la dilución con una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %), que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Durante la conservación, reduzca al mínimo la exposición a la luz ambiente y evite la exposición directa a la luz del sol y a la luz ultravioleta.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cápsula de cierre de color granate (vial de 10 dosis)

0,4 ml de concentrado para dispersión en un vial multidosis transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una **cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color granate** con un precinto de aluminio. Cada vial contiene **10 dosis**, ver sección 6.6.

Tamaño del envase: 10 viales.

Cápsula de cierre de color amarillo (vial de 3 dosis)

0,48 ml de concentrado para dispersión en un vial multidosis transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una **cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color amarillo** con un precinto de aluminio. Cada vial contiene **3 dosis**, ver sección 6.6.

Tamaño del envase: 10 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cápsula de cierre de color granate (vial de 10 dosis)

*Instrucciones para la manipulación antes del uso para un vial con una **cápsula de cierre de color granate***
Comirnaty JN.1 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color granate** y que el **nombre del producto es Comirnaty JN.1 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable** (lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta o una cápsula de cierre de un color diferente, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 2 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

*Dilución para un vial con una **cápsula de cierre de color granate***

- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.
- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con **2,2 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)**, utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.
- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 2,2 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.

- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Los viales diluidos se deben marcar con la **fecha y hora de eliminación** apropiadas.
- **Tras la dilución**, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de **12 horas**.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

*Preparación de dosis de **0,2 ml** utilizando un vial con una **cápsula de cierre de color granate***

- Tras la dilución, el vial contiene 2,6 ml a partir de los cuales se pueden extraer **10 dosis** de **0,2 ml**.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga **0,2 ml** de Comirnaty JN.1 para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad.
  Para extraer 10 dosis de un mismo vial se deben utilizar **jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener **0,2 ml** de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de **0,2 ml**, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Cápsula de cierre de color amarillo (vial de 3 dosis)

*Instrucciones para la manipulación antes del uso para un vial con una **cápsula de cierre de color amarillo***

Comirnaty JN.1 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color amarillo** y que el **nombre del producto es Comirnaty JN.1 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable** (lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta o una cápsula de cierre de un color diferente, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 2 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

*Dilución para un vial con una **cápsula de cierre de color amarillo***

- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.
- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con **1,1 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)**, utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.
- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 1,1 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Los viales diluidos se deben marcar con la **fecha y hora de eliminación** apropiadas.
- **Tras la dilución**, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de **12 horas**.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

*Preparación de dosis de **0,3 ml** utilizando un vial con una **cápsula de cierre de color amarillo***

- Tras la dilución, el vial contiene 1,58 ml a partir de los cuales se pueden extraer **3 dosis** de **0,3 ml**.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga **0,3 ml** de Comirnaty JN.1 para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Se pueden utilizar **jeringas y agujas convencionales** para extraer 3 dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener **0,3 ml** de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de **0,3 ml**, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cápsula de cierre de color granate (vial de 10 dosis)

EU/1/20/1528/036

Cápsula de cierre de color amarillo (vial de 3 dosis)

EU/1/20/1528/035

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/diciembre/2020
Fecha de la última renovación: 10/octubre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comirnaty KP.2 30 microgramos/dosis dispersión inyectable
Comirnaty KP.2 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en jeringa precargada
Vacuna de ARNm frente a COVID-19

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Este medicamento es un vial monodosis o multidosis o una jeringa precargada monodosis. El vial monodosis y el vial multidosis tienen una cápsula de cierre de color gris. No se debe diluir antes de su uso.

Tabla 1. Composición cualitativa y cuantitativa de Comirnaty KP.2 30 microgramos/dosis

Presentación del producto	**Envase**	**Dosis por envase (ver las secciones 4.2 y 6.6)**	**Contenido por dosis**
Comirnaty KP.2 30 microgramos/dosis dispersión inyectable	Vial monodosis	1 dosis de 0,3 ml	Una dosis (0,3 ml) contiene 30 microgramos de ARNm codificador de KP.2, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados, encapsulado en nanopartículas lipídicas).
	Vial multidosis (2,25 ml)	6 dosis de 0,3 ml	
Comirnaty KP.2 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en jeringa precargada	Jeringa precargada	1 dosis de 0,3 ml	

El ARNm codificador de KP.2 es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5’ producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (Omicron KP.2).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión inyectable.
La vacuna es una dispersión de color entre blanco y blanquecino (pH: 6,9-7,9).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty KP.2 30 microgramos/dosis dispersión inyectable está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en personas de 12 años de edad y mayores.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Personas de 12 años de edad y mayores
Comirnaty KP.2 30 microgramos/dosis se administra por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml para las personas de 12 años de edad y mayores independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19 (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty KP.2 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Personas gravemente inmunocomprometidas de 12 años de edad y mayores
Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas conforme a las recomendaciones nacionales (ver sección 4.4).

Población pediátrica
Se dispone de formulaciones pediátricas para los lactantes de 6 meses de edad y mayores y los niños menores de 12 años de edad. Para ver información detallada, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la vacuna en lactantes menores de 6 meses.

Población de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada ≥ 65 años de edad.

Forma de administración

Comirnaty KP.2 30 microgramos/dosis dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular (ver sección 6.6). No se debe diluir antes de su uso.

El lugar preferido es el músculo deltoides del brazo.

No inyecte la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o medicamento.

Para las precauciones que se deben tomar antes de administrar la vacuna, ver sección 4.4.

Para instrucciones sobre la descongelación, la manipulación y la eliminación de la vacuna, ver sección 6.6.

Viales monodosis
Los viales monodosis de Comirnaty KP.2 contienen 1 dosis de 0,3 ml de vacuna.
- Extraiga una dosis única de 0,3 ml de Comirnaty KP.2.
- Deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

Viales multidosis
Los viales multidosis de Comirnaty KP.2 contienen 6 dosis de 0,3 ml de vacuna. Para extraer 6 dosis de un mismo vial, se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:
- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.

- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

Jeringas precargadas
- Cada jeringa precargada monodosis de Comirnaty KP.2 contiene 1 dosis de 0,3 ml de la vacuna.
- Acople una aguja adecuada para inyección intramuscular y administre todo el volumen.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

Hipersensibilidad y anafilaxia
Se han notificado eventos de anafilaxia. El tratamiento y la supervisión médica apropiados deben estar siempre fácilmente disponibles en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se debe administrar ninguna otra dosis de la vacuna a las personas que hayan experimentado anafilaxia después de una dosis previa de Comirnaty.

Miocarditis y pericarditis
Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty. Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes (ver sección 4.8). Los datos disponibles indican que la mayoría de los casos se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados (incluidos los padres o cuidadores) que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar directrices o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Reacciones relacionadas con ansiedad
Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés (por ejemplo, mareo, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardiaca, alteración de la presión arterial, parestesia, hipoestesia y sudoración), asociadas al propio proceso de vacunación. Las reacciones relacionadas con estrés son temporales y se resuelven de forma espontánea. Se debe indicar a las personas que notifiquen los síntomas al responsable de la vacunación para su evaluación. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Enfermedad concomitante
La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación
Como con otras inyecciones intramusculares, la vacuna se debe administrar con precaución en personas que estén recibiendo tratamiento anticoagulante o en aquellas que presenten trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Personas inmunocomprometidas
No se ha evaluado la eficacia ni la seguridad de la vacuna en personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Comirnaty KP.2 puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

Duración de la protección
Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna
Como con cualquier vacuna, la vacunación con Comirnaty KP.2 puede no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 7 días después de la vacunación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Comirnaty KP.2 se puede administrar de forma concomitante con la vacuna antigripal estacional.

Las diferentes vacunas inyectables se deben administrar en lugares de inyección diferentes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty KP.2 durante el embarazo.

Sin embargo, una amplia cantidad de datos observacionales sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado un riesgo aumentado para desenlaces adversos de los embarazos. Aun cuando actualmente los datos sobre los desenlaces del embarazo después de la vacunación durante el primer trimestre son limitados, no se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). De acuerdo con los datos disponibles sobre otras variantes de la vacuna, Comirnaty KP.2 se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty KP.2 durante la lactancia.

Sin embargo, no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a la vacuna en madres en período de lactancia es insignificante. Los datos observacionales de mujeres en período de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han mostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty KP.2 puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Comirnaty KP.2 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Comirnaty KP.2 se infiere a partir de los datos de seguridad de las vacunas Comirnaty previas.

Comirnaty 30 µg
Participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis
En el estudio 2, un total de 22 026 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron al menos 1 dosis de la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente y un total de 22 021 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron un placebo (incluidos 138 y 145 adolescentes de 16 y 17 años de edad en los grupos de la vacuna y del placebo, respectivamente). Un total de 20 519 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron 2 dosis de Comirnaty.

En el momento del análisis del estudio 2 con fecha de corte de los datos de 13 de marzo de 2021 para el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de apertura del ciego del tratamiento de los participantes, un total de 25 651 (58,2 %) participantes (13 031 que recibieron Comirnaty y 12 620 que recibieron el placebo) de 16 años de edad y mayores habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis. Esto incluía un total de 15 111 participantes (7 704 que recibieron Comirnaty y 7 407 que recibieron el placebo) de entre 16 y 55 años de edad y un total de 10 540 participantes (5 327 que recibieron Comirnaty y 5 213 que recibieron el placebo) de 56 años de edad y mayores.

Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 50 %), mialgia (> 40 %), escalofríos (> 30 %), artralgia (> 20 %) y fiebre e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %), y generalmente fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en un plazo de pocos días después de la vacunación. Una edad mayor se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactogenicidad.

El perfil de seguridad en 545 participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron Comirnaty, que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, fue similar al observado en la población general.

Adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis de seguimiento de seguridad a largo plazo en el estudio 2, 2 260 adolescentes (1 131 que recibieron Comirnaty y 1 129 que recibieron el placebo) tenían entre 12 y 15 años de edad. De ellos, 1 559 adolescentes (786 que recibieron Comirnaty y 773 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis de Comirnaty.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de

inyección (> 90 %), fatiga y cefalea (> 70 %), mialgia y escalofríos (> 40 %), artralgia y fiebre (> 20 %).

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
Un subgrupo de los participantes de 306 adultos de entre 18 y 55 años de edad en la fase 2/3 del estudio 2 que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 6 meses (intervalo de entre 4,8 y 8,0 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 8,3 meses (intervalo de entre 1,1 y 8,5 meses) y 301 participantes habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 6 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (22 de noviembre de 2021).

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo fue similar al observado después de 2 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de entre 18 y 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 30 %), escalofríos y artralgia (> 20 %).

En el estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo, los participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (5 081 participantes) o placebo (5 044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de Comirnaty. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 2,8 meses (intervalo de entre 0,3 y 7,5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos (8 de febrero de 2022). De ellos, 1.281 participantes (895 que recibieron Comirnaty y 386 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo de Comirnaty. No se identificaron nuevas reacciones adversas a Comirnaty.

Un subgrupo de los participantes en la fase 2/3 del estudio 2 de 825 adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 11,2 meses (intervalo de entre 6,3 y 20,1 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 9,5 meses (intervalo de entre 1,5 y 10,7 meses) conforme a los datos obtenidos hasta la fecha de corte de los datos (3 de noviembre de 2022). No se identificó ninguna reacción adversa nueva de Comirnaty.

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de dosis de refuerzo posteriores
La seguridad de una dosis de refuerzo de Comirnaty en participantes de 12 años de edad y mayores se infiere a partir de los datos de seguridad de estudios de una dosis de refuerzo de Comirnaty en participantes de 18 años de edad y mayores.

Un subgrupo de 325 adultos de entre 18 y ≤ 55 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty entre 90 y 180 días después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,4 meses hasta una fecha de corte de los datos de 11 de marzo de 2022. Las reacciones adversas más frecuentes en estos participantes fueron dolor en el lugar de inyección (> 70 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 40 %), mialgia y escalofríos (> 20 %) y artralgia (> 10 %).

En un subgrupo del estudio 4 (fase 3), 305 adultos mayores de 55 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty entre 5 y 12 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,7 meses hasta una fecha de corte de los datos de 16 de mayo de 2022. El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty fue similar al observado después de la dosis de refuerzo (tercera dosis) de Comirnaty. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes mayores de 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 40 %), cefalea (> 20 %), mialgia y escalofríos (> 10 %).

Dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19
En 5 estudios independientes sobre el uso de una dosis de refuerzo de Comirnaty en personas que habían completado la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) no se identificaron nuevos problemas de seguridad (ver sección 5.1).

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Participantes de 12 años de edad y mayores: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 5 (fase 2/3), 107 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 313 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 306 participantes de 56 años de edad y mayores que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos) entre 5,4 y 16,9 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,5 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 12 años de edad y mayores fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 20 %), escalofríos (> 10 %) y artralgia (> 10 %).

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 12 años de edad y mayores

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos se presentan a continuación conforme a las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas en los ensayos clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 12 años de edad y mayores

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfadenopatía[a]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria[b], angioedema[b])
	No conocida	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo[d]; letargia
	Raros	Parálisis facial periférica aguda[c]

	No conocida	Parestesia[d]; hipoestesia[d]
Trastornos cardiacos	Muy raros	Miocarditis[d]; pericarditis[d]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea[d]
	Frecuentes	Náuseas; vómitos[d]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hiperhidrosis; sudoración nocturna
	No conocida	Eritema multiforme[d]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia; mialgia
	Poco frecuentes	Dolor en la extremidad[e]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Hemorragia menstrual abundante[h]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos; fiebre[f]; hinchazón en el lugar de inyección
	Frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de inyección
	Poco frecuentes	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección
	No conocida	Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna[d]; hinchazón facial[g]

a. En participantes de 5 años de edad y mayores, se notificó una frecuencia más alta de linfadenopatía después de una dosis de refuerzo (≤ 2,8 %) que después de dosis primarias (≤ 0,9 %) de la vacuna.
b. La categoría de frecuencia para la urticaria y el angioedema fue raras.
c. Durante el periodo de seguimiento de la seguridad del ensayo clínico hasta el 14 de noviembre de 2020, cuatro participantes del grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 notificaron parálisis facial periférica aguda. La aparición de parálisis facial tuvo lugar el día 37 después de la primera dosis (el participante no recibió la segunda dosis) y los días 3, 9 y 48 después de la segunda dosis. No se notificaron casos de parálisis facial periférica aguda en el grupo del placebo.
d. Reacción adversa determinada después de la autorización.
e. Hace referencia al brazo vacunado.
f. Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
g. Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
h. La mayoría de los casos no parecían ser graves y eran de carácter temporal.

Seguridad con la administración concomitante de vacunas

En el estudio 8, un estudio de fase 3, se comparó a participantes de entre 18 y 64 años de edad que recibieron Comirnaty administrada de forma concomitante con la vacuna antigripal inactivada estacional (VAIE) tetravalente seguida de un placebo 1 mes después con participantes que recibieron una vacuna antigripal inactivada con un placebo seguida de Comirnaty sola 1 mes después (n = 553-564 participantes en cada grupo). Notificaron acontecimientos de reactogenicidad con mayor frecuencia los participantes que recibieron Comirnaty administrada con la VAIE tetravalente que los participantes que recibieron Comirnaty sola, pero en general los eventos de reactogenicidad fueron principalmente de intensidad entre leve y moderada. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el grupo de administración concomitante y después de Comirnaty sola fueron dolor en el lugar de inyección (86,2 % y 84,4 %, respectivamente), cansancio (64,0 % y 50,8 %, respectivamente) y cefalea (47,2 % y 37,8 %, respectivamente).

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis y pericarditis
El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Comirnaty es más alto en los varones jóvenes (ver sección 4.4).

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Comirnaty. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 0,265 (IC del 95 % de 0,255 a 0,275) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10 000, en comparación con las

personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días tras la segunda dosis, hubo 0,56 (IC del 95 % de 0,37 a 0,74) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas.

Datos limitados indican que el riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty en niños de entre 5 y 11 años de edad parece ser menor que entre los 12 y los 17 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se dispone de datos de sobredosis de 52 participantes en estudio incluidos en el ensayo clínico que, debido a un error en la dilución, recibieron 58 microgramos de Comirnaty. Los receptores de la vacuna no comunicaron un aumento de la reactogenicidad ni de las reacciones adversas.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar las funciones vitales y un posible tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas virales, código ATC: J07BN01

Mecanismo de acción

El ARN mensajero con nucleósidos modificados presente en Comirnaty está formulado en nanopartículas lipídicas, que posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped para dirigir la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2. El ARNm codifica una proteína S anclada a la membrana y de longitud completa con dos mutaciones puntuales en la hélice central. La mutación de estos dos aminoácidos a prolina bloquea la proteína S en una conformación prefusión preferida desde el punto de vista antigénico. La vacuna genera respuestas tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular contra el antígeno de la espícula (S), que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19.

Eficacia

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Inmunogenicidad en participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un análisis de un subgrupo del estudio 5, 105 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 297 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 286 participantes de 56 años de edad y mayores que habían recibido previamente una pauta primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. En participantes de entre 12 y 17 años de edad, de entre 18 y 55 años de edad y de 56 años de edad y mayores, el 75,2 %, el 71,7 % y el 61,5 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

Los análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente a la variante ómicron BA.4-5 y frente a la cepa de referencia en participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 en

comparación con un subgrupo de participantes del estudio 4 que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty mostraron superioridad de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre Comirnaty basada en la razón de la media geométrica (GMR), no inferioridad basada en la diferencia en las tasas de respuesta serológica con respecto a la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 y no inferioridad de la respuesta inmunitaria frente a la cepa de referencia basada en la GMR (tabla 3).

Los análisis de NT50 frente a la variante ómicron BA.4/BA.5 en participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 mostraron no inferioridad de la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 en los participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con los participantes de 56 años de edad y mayores basada tanto en la GMR como en la diferencia en las tasas de respuesta serológica (tabla 3).

En el estudio también se evaluó el nivel de NT50 frente a la variante ómicron BA.4-5 del SARS-CoV-2 y frente a la cepa de referencia antes de la vacunación y 1 mes después de la vacunación en participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) (tabla 4).

Tabla 3. GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 y diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 y Comirnaty en un subgrupo del estudio 4 – participantes con o sin evidencia de infección por el SARS-CoV-2 – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Estudio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad /≥ 56 años de edad**	**≥ 56 años de edad Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16)[e]	2,91 (2,45, 3,44)[f]
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56)[g]
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna ≥ 56 años de edad**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad/≥ 56 años de edad**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[j])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**

Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	–3,03 (–9,68, 3,63)[m]	26,77 (19,59, 33,95)[n]

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Nota: Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al momento inicial. Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera respuesta serológica un resultado del ensayo posterior a la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
b. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
c. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados y los IC correspondientes basados en el análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los términos del título inicial de anticuerpos neutralizantes (escala logarítmica) y del grupo de vacuna o del grupo de edad.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).
e. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67.
f. Se declara superioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 1.
g. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
h. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal previo a la vacunación y en el punto temporal para la recogida de muestras dado. Este valor es el denominador para el cálculo del porcentaje.
i. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
j. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
k. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
l. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por la categoría del título inicial de anticuerpos neutralizantes (< mediana, ≥ mediana) para la diferencia en las proporciones. La mediana de los títulos iniciales de anticuerpos neutralizantes se calculó en función de los datos agrupados de dos grupos de comparación.
m. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –10 %.
n. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –5 %.

Tabla 4. Media geométrica de los títulos – subgrupos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 del estudio 5 – antes y 1 mes después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) – participantes de 12 años de edad y mayores – con o sin evidencia de infección – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Entre 12 y 17 años de edad		Entre 18 y 55 años de edad		56 años de edad y mayores	
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	Prevacunación	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 mes	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	Prevacunación	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 mes	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
b n = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4-5).

Comirnaty 30 µg

El estudio 2 es un estudio de fase 1/2/3, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento para el observador, de selección de vacuna candidata, de búsqueda de dosis y de eficacia en participantes de 12 años de edad y mayores. La aleatorización se estratificó en función de la edad: de 12 a 15 años de edad, de 16 a 55 años de edad o de 56 años de edad y mayores, con un mínimo del 40 % de participantes en el grupo ≥ 56 años. En el estudio se excluyó a los participantes inmunocomprometidos y a aquellos que tenían un diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19. Se incluyó a participantes con enfermedad estable preexistente, definida como enfermedad que no requirió un cambio importante del tratamiento ni hospitalización por agravamiento de la enfermedad en las 6 semanas previas a la inclusión, así como a participantes con infección estable conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB).

Eficacia en participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis

En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 44 000 participantes para recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 aprobada inicialmente o del placebo. Los análisis de la eficacia incluyeron a participantes que recibieron su segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera dosis. La mayoría (93,1 %) de los receptores de la vacuna recibió la segunda dosis entre 19 días y 23 días después de la primera dosis. Está previsto realizar un seguimiento de los participantes durante un máximo de 24 meses después de la segunda dosis, para efectuar evaluaciones de la seguridad y eficacia frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes

debían respetar un intervalo mínimo de 14 días antes y después de la administración de una vacuna antigripal para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 60 días antes o después de recibir hemoderivados/productos plasmáticos o inmunoglobulinas hasta la conclusión del estudio para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19.

La población para el análisis del criterio principal de valoración de la eficacia incluyó a 36 621 participantes de 12 años de edad y mayores (18 242 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 18 379 en el grupo del placebo) sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis.
Además, 134 participantes tenían entre 16 y 17 años de edad (66 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 68 en el grupo del placebo) y 1 616 participantes tenían 75 años de edad o más (804 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 812 en el grupo del placebo).

En el momento del análisis del criterio principal de valoración de la eficacia, los participantes habían sido objeto de seguimiento en busca de la aparición de COVID-19 sintomática durante un total de 2 214 personas-años para la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y durante un total de 2 222 personas-años en el grupo del placebo.

No se observaron diferencias clínicas significativas en la eficacia global de la vacuna en participantes que presentaban riesgo de COVID-19 grave, incluidos aquellos con 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave (p. ej., asma, índice de masa corporal [IMC] $\geq$ 30 kg/m^2, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

La información sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 5.

Tabla 5. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 18 198 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)[e]**
Todos los participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
De 16 a 64 años	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 años o más	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
De 65 a 74 años	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 años y mayores	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (–13,1; 100,0)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19. (*Definición de caso: [al menos 1 de] fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la última dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las

visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia. El IC no está ajustado en función de la multiplicidad.

La eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 % del 89,6 % al 97,6 %) en los participantes de 16 años de edad y mayores con o sin signos de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis de subgrupos del criterio principal de valoración de la eficacia mostraron estimaciones puntuales de la eficacia similares entre sexos, grupos étnicos y los participantes con enfermedades concomitantes asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Se realizaron análisis actualizados de eficacia con los casos adicionales de COVID-19 confirmados recogidos durante la fase de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento, que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población evaluable en cuanto a la eficacia.

La información actualizada sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2* antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) durante el período de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 20 998 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])
Todos los participantes[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años o más	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
De 65 a 74 años	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 años y mayores	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
f. Se incluyen los casos confirmados en participantes de entre 12 y 15 años de edad: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

En el análisis actualizado de la eficacia, la eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 91,1 % (IC del 95 % del 88,8 % al 93,0 %) durante el periodo en el que las variantes de Wuhan/silvestre y alfa eran las cepas circulantes predominantes en los participantes de la población evaluable en cuanto a la eficacia con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis actualizados de la eficacia por subgrupo mostraron estimaciones puntuales similares de la eficacia en los distintos sexos, grupos étnicos, regiones geográficas y participantes con enfermedades concomitantes y obesidad asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Eficacia frente a la COVID-19 grave
Los análisis actualizados de la eficacia de los criterios de valoración secundarios de la eficacia respaldaron el beneficio de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la COVID-19 grave.

A fecha de 13 de marzo de 2021, solo se presenta la eficacia de la vacuna frente a la COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 (tabla 7), ya que el número de casos de COVID-19 en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar en los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 tanto en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 como en el grupo del placebo.

Tabla 7. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 conforme a la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos* después de la primera dosis o a partir de 7 días después de la segunda dosis en el seguimiento controlado con placebo

	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])	**Placebo casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[c])**
Después de la primera dosis[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 días después de la segunda dosis[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).
* La FDA define COVID-19 grave como COVID-19 confirmada y presencia de al menos uno de los siguientes acontecimientos:

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardiaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno ≤ 93 % en el aire ambiente al nivel del mar, o cociente entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno < 300 mm Hg).

- Insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación con membrana extracorpórea [OMEC]).
- Evidencia de choque cardiocirculatorio (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mm Hg o necesidad de vasopresores).
- Disfunción renal, hepática o neurológica aguda grave.
- Ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- Muerte.

a. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
b. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
c. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
d. Eficacia evaluada en toda la población evaluable en cuanto a la eficacia disponible que recibió la primera dosis (población por intención de tratar modificada) que incluía a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio.
e. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es desde la primera dosis hasta el final del período de vigilancia.
f. Eficacia evaluada en la población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) que incluía a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio conforme a la aleatorización dentro del plazo predefinido y que no presentaban ninguna desviación importante del protocolo conforme al criterio del médico.
g. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

Eficacia e inmunogenicidad en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis inicial del estudio 2 en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (lo que representa una mediana de duración del seguimiento de > 2 meses después de la segunda dosis) sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 005 participantes que recibieron la vacuna y hubo 16 casos en los 978 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 75,3 al 100,0). En participantes con o sin evidencia de infección previa no hubo ningún caso en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 18 casos en los 1 110 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 78,1 al 100,0).

Se realizaron análisis de eficacia actualizados con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia actualizado del estudio 2 en adolescentes de 12 a 15 años de edad sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 057 participantes que recibieron la vacuna y hubo 28 casos en los 1 030 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 86,8 al 100,0) durante el periodo en el que la variante alfa era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 0 casos en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 30 casos en los 1 109 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 87,5 al 100,0).

En el estudio 2, se realizó un análisis de los títulos de neutralización del SARS-CoV-2 un mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis comparando la respuesta en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (n = 190) con la respuesta en participantes de entre 16 y 25 años de edad (n = 170).

La razón de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) de los títulos entre el grupo de entre 12 y 15 años de edad y el grupo de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,76, con un IC del 95 % bilateral de entre 1,47 y 2,10. Por consiguiente, se cumplió el criterio de no inferioridad de 1,5 veces, ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) fue > 0,67.

Inmunogenicidad en participantes de 18 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
La efectividad de una dosis de refuerzo de Comirnaty se basó en una evaluación de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) en el estudio 2. En este estudio, la dosis de refuerzo se administró entre 5 y 8 meses (mediana de 7 meses) después de la segunda dosis. En el estudio 2, los análisis del NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con 1 mes después de la pauta primaria en personas de entre 18 y 55 años de edad que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo, demostraron la no inferioridad en cuanto a la razón de la media geométrica (GMR) y a la diferencia en las tasas de respuesta serológica. La respuesta serológica para un participante se definió como la consecución de un aumento ≥ 4 veces en el NT50 con respecto al valor inicial (antes de la pauta primaria). Estos análisis se resumen en la tabla 8.

Tabla 8. Análisis de neutralización del SARS-CoV-2: NT50 (título)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) - Comparación de la GMT y de la tasa de respuesta serológica de 1 mes después de la dosis de refuerzo con 1 mes después de la pauta primaria en participantes de entre 18 y 55 años de edad sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo* en la población de inmunogenicidad evaluable en cuanto a la dosis de refuerzo[±]

	n	1 mes después de la dosis de refuerzo (IC del 95 %)	1 mes después de la pauta primaria (IC del 95 %)	1 mes después de la dosis de refuerzo - 1 mes después de la pauta primaria (IC del 97,5 %)	Objetivo de no inferioridad cumplido (S/N)
Media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 % (GMT[b])	212[a]	2 466,0[b] (2 202,6; 2 760,8)	755,7[b] (663,1, 861,2)	3,26[c] (2,76, 3,86)	S[d]
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[†]	200[e]	199[f] 99,5 % (97,2 %, 100,0 %)	190[f] 95,0 % (91,0 %, 97,6 %)	4,5 %[g] (1,0 %, 7,9 %[h])	S[i]

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; S/N = sí/no; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

† El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.

* Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (hasta 1 mes después de recibir una dosis de refuerzo de Comirnaty) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal]) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo.

± Todos los participantes elegibles que habían recibido 2 dosis de Comirnaty conforme a la aleatorización inicial, que habían recibido la segunda dosis en el plazo predefinido (entre 19 y 42 días después de la primera dosis), que habían recibido una dosis de refuerzo de Comirnaty, que tenían al menos 1 resultado válido y determinado de inmunogenicidad después de la dosis de refuerzo obtenido a partir de una extracción de sangre realizada en el plazo apropiado (entre 28 y 42 días después de la dosis de refuerzo) y que no presentaban ninguna otra desviación importante del protocolo conforme a la valoración del médico.

a. n = Número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis en ambos puntos temporales de obtención de muestras en el plazo especificado.
b. La GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferior al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
c. Las GMR y los IC del 97,5 % bilaterales se calcularon potenciando las diferencias de la media en los logaritmos del análisis y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
d. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 97,5 % bilateral para la GMR es > 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,80.
e. n = Número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el análisis especificado en el momento inicial, 1 mes después de la segunda dosis y 1 mes después de la dosis de refuerzo en el plazo especificado. Estos valores son los denominadores para los cálculos del porcentaje.
f. Número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado a la dosis dada/en el punto temporal de obtención de muestras dado.
g. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (1 mes después de la dosis de refuerzo – 1 mes después de la segunda dosis).
h. IC bilateral de Wald ajustado para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
i. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 97,5 % bilateral para la diferencia en porcentaje es > –10 %.

Eficacia relativa de la vacuna en participantes de 16 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo

En un análisis intermedio de la eficacia del estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo realizado en aproximadamente 10 000 participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2, se evaluaron los casos confirmados de COVID-19 acumulados entre al menos 7 días después de la dosis de refuerzo y la fecha de corte de los datos de 5 de octubre de 2021, que representa una mediana de 2,5 meses de seguimiento tras la dosis de refuerzo. La dosis de refuerzo se administró entre 5 y 13 meses (mediana de 11 meses) después de la segunda dosis. Se evaluó la eficacia vacunal de la dosis de refuerzo de Comirnaty después de la pauta primaria en comparación con el grupo de dosis de refuerzo de placebo, que solo recibió la dosis de la pauta primaria.

En la tabla 9 se presenta la información sobre la eficacia relativa de la vacuna en participantes de 16 años de edad y mayores sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2. La eficacia relativa de la vacuna en participantes con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 %: del 88,5 % al 97,9 %), similar a la observada en los participantes sin evidencia de infección previa. Los casos primarios de COVID-19 observados a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo fueron 7 casos primarios en el grupo de Comirnaty y 124 casos primarios en el grupo del placebo.

Tabla 9. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo – Participantes 16 años de edad y mayores sin evidencia de infección – Población evaluable en cuanto a la eficacia

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	Comirnaty **N[a] = 4 695** **casos** **n1[b]** **Tiempo de vigilancia[c]** **(n2[d])**	**Placebo** **N[a] = 4 671** **casos** **n1[b]** **Tiempo de vigilancia[c]** **(n2[d])**	**Porcentaje de eficacia relativa de la vacuna[e]** **(IC del 95 %[f])**
Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5, 98,3)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la dosis de refuerzo) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en la visita 1 y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN [hisopo nasal] en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis de refuerzo).

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. Eficacia relativa de la vacuna en el grupo de la dosis de refuerzo de Comirnaty en comparación con el grupo del placebo (sin dosis de refuerzo).
f. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia relativa de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.

Inmunogenicidad de una dosis de refuerzo después de una vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19

La eficacia de una dosis de refuerzo de Comirnaty (30 µg) en personas que han completado una vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) se infiere a partir de los datos de inmunogenicidad de un ensayo clínico de fase 1/2 abierto independiente (NCT04889209) de los National Institutes of Health (NIH) realizado en Estados Unidos. En este estudio, adultos (intervalo de entre 19 y 80 años de edad) que habían completado la vacunación primaria con una pauta de dos dosis de 100 µg de la vacuna de Moderna (N = 51, edad media 54 ± 17), una dosis única de la vacuna de Janssen (N = 53, edad media 48 ± 14) o una pauta de dos dosis de 30 µg de Comirnaty (N = 50, edad media 50 ± 18) al menos 12 semanas antes de la inclusión en el estudio y que no notificaron antecedentes de infección por el SARS-CoV-2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (30 µg). El refuerzo con Comirnaty indujo un aumento por un factor de 36, 12 y 20 de la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) de los títulos de anticuerpos neutralizantes después de las dosis primarias de las vacunas de Janssen y Moderna y de Comirnaty, respectivamente.

El refuerzo heterólogo con Comirnaty también se evaluó en el estudio CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), un ensayo de fase 2 multicéntrico, aleatorizado y controlado de la vacunación con una tercera dosis de refuerzo frente a COVID-19, en el que se asignó aleatoriamente a 107 participantes adultos (mediana de edad de 71 años, intervalo intercuartílico de entre 54 y 77 años) al menos 70 días después de dos dosis de la vacuna frente a COVID-19 de AstraZeneca. Tras la pauta primaria de la vacuna frente a COVID-19 de AstraZeneca, la variación de la GMR de anticuerpos neutralizantes (NT50) contra el seudovirus (silvestre) aumentó por un factor de 21,6 con el refuerzo heterólogo con Comirnaty (n = 95).

Inmunogenicidad en participantes mayores de 55 años de edad: después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty (30 µg)

En un análisis intermedio de un subgrupo del estudio 4 (subestudio E), 305 participantes mayores de 55 años de edad que habían completado una pauta de 3 dosis de Comirnaty recibieron Comirnaty (30 µg) como dosis de refuerzo (cuarta dosis) entre 5 y 12 meses después de recibir la tercera dosis. Los datos del subgrupo de inmunogenicidad se presentan en la tabla 7.

Inmunogenicidad en participantes de entre 18 y ⩽55 años de edad: después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty (30 µg)

En el subestudio D (un subgrupo del estudio 2 [fase 3] y del estudio 4 [fase 3]), 325 participantes de entre 18 y ≤ 55 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron Comirnaty (30 µ) como dosis de refuerzo (cuarta dosis) entre 90 y 180 días después de recibir la tercera dosis. Los datos del subgrupo de inmunogenicidad se presentan en la tabla 10.

Tabla 10. Resumen de los datos de inmunogenicidad de participantes en el subestudio D C4591031 (conjunto ampliado completo de la cohorte 2) y en el subestudio E (subgrupo de inmunogenicidad de la cohorte ampliada) que recibieron Comirnaty 30 µg como dosis de refuerzo (cuarta dosis) – participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

	Dosis/ Punto temporal de obtención de muestras[a]	**Subestudio D (entre 18 y ≦ 55 años de edad) Comirnaty 30 µg**		**Subestudio E (> 55 años de edad) Comirnaty 30 µg**	
GMT		**N[b]**	**GMT (IC del 95 %[d])**	**N[b]**	**GMT (IC del 95 %[d])**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - ómicron BA.1 - NT50 (título)	1/Prevacunación	226	315,0 (269,0, 368,9)	167	67,5 (52,9, 86,3)
	1/1 mes	228	1 063,2 (935,8, 1 207,9)	163	455,8 (365,9, 567,6)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - cepa de referencia - NT50 (título)	1/Prevacunación	226	3 999,0 (3 529,5, 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1, 1 689,5)
	1/1 mes	227	12 009,9 (10 744,3, 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6, 6 887,4)
Tasa de respuesta serológica 1 mes después de la cuarta dosis		**N[c]**	**n[e] (%) (IC del 95 %[f])**	**N[c]**	**n[e] (%) (IC del 95 %[f])**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - ómicron BA.1 - NT50 (título)	1/1 mes	226	91 (40,3 %) (33,8, 47,0)	149	85 (57,0 %) (48,7, 65,1)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - cepa de referencia - NT50 (título)	1/1 mes	225	76 (33,8 %) (27,6, 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6, 56,7)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnicas de amplificación de ácidos nucleicos; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

Nota: La mediana del tiempo entre la tercera y la cuarta dosis de Comirnaty 30 µg es 4,0 meses para la cohorte 2 del subestudio D y 6,3 meses para la cohorte ampliada del subestudio E.

Nota: Conjunto ampliado completo del subestudio D = cohorte 2 excluido el grupo centinela; subgrupo de inmunogenicidad del subestudio D = muestra aleatoria de 230 participantes en cada grupo de vacuna seleccionada a partir de la cohorte ampliada.

Nota: Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica o virológica (antes de la obtención de muestras de sangre de 1 mes después de la vacunación del estudio) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita de vacunación del estudio y en la visita de 1 mes después de la vacunación del estudio, resultado negativo mediante TAAN [hisopo nasal] en la visita de vacunación del estudio y en cualquier visita no programada antes de la obtención de muestras de sangre de 1 mes después de la vacunación del estudio) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

Nota: Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la vacunación en el estudio). Si el valor inicial es inferior al LLOQ, se considera respuesta serológica un valor después de la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.

b. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
c. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal previo a la vacunación y en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
d. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
e. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado en el punto temporal de obtención de muestras dado.
f. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Comirnaty en la población pediátrica en la prevención de COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Toxicidad general

Las ratas que recibieron Comirnaty por vía intramuscular (recibieron 3 dosis humanas completas una vez por semana, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal) mostraron cierto grado de edema y eritema en el lugar de inyección y un aumento del número de leucocitos (incluidos basófilos y eosinófilos) compatibles con una respuesta inflamatoria, así como vacuolización de los hepatocitos portales sin signos de lesión hepática. Todos los efectos fueron reversibles.

Genotoxicidad/carcinogenicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad. No se prevé que los componentes de la vacuna (lípidos y ARNm) tengan potencial genotóxico.

Toxicidad para la reproducción

Se investigó la toxicidad para la reproducción y el desarrollo en ratas en un estudio combinado de toxicidad para el desarrollo y fertilidad en el que se administró Comirnaty por vía intramuscular a ratas hembra antes del apareamiento y durante la gestación (recibieron 4 dosis humanas completas, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal, entre el día 21 antes del apareamiento y el día 20 de gestación). Se produjeron respuestas de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en las madres desde antes del apareamiento hasta el final del estudio el día 21 después del parto, así como en los fetos y las crías. No se observaron efectos relacionados con la vacuna en la fertilidad femenina, la gestación ni el desarrollo embriofetal o de las crías. No se dispone de datos de Comirnaty en relación con la transferencia placentaria de la vacuna o la excreción de la vacuna en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterol
Trometamol
Hidrocloruro de trometamol
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Viales

Viales sin abrir
La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C.
La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

18 meses si se conserva a entre –90 °C y –60 °C.
Dentro del periodo de validez de 18 meses, los viales descongelados (previamente congelados) se pueden conservar a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas.

Procedimiento de descongelación
Viales monodosis
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales monodosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales multidosis
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales multidosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 6 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados)
Conservación y transporte durante 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 18 meses.

- Al pasar la vacuna a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, se debe anotar la fecha de caducidad actualizada en el embalaje exterior y la vacuna se debe usar o desechar antes de la fecha de caducidad actualizada. Se debe tachar la fecha de caducidad original.
- Si la vacuna se recibe a entre 2 °C y 8 °C, se debe conservar a entre 2 °C y 8 °C. Se debe haber actualizado la fecha de caducidad indicada en el embalaje exterior para reflejar la fecha de caducidad en condiciones de refrigeración y se debe haber tachado la fecha de caducidad original.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar.

Manejo de las desviaciones de la temperatura durante la conservación en condiciones de refrigeración

- Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre –2 °C y 2 °C durante el periodo de validez de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C, incluidas hasta 12 horas después de la primera punción.

Esta información tiene por finalidad guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

Viales abiertos

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 12 horas a entre 2 °C y 30 °C, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya los riesgos de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

Jeringas precargadas de vidrio

La vacuna se recibirá y conservará a entre 2 °C y 8 °C (solo refrigerada).
8 meses si se conserva a entre 2 °C y 8 °C.

Antes de su uso, las jeringas precargadas se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C y se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Viales

Conservar los viales monodosis y los viales multidosis en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Jeringas precargadas de vidrio

Conservar las jeringas precargadas de vidrio a entre 2 °C y 8 °C. NO CONGELAR.

Viales y jeringas precargadas

Conservar la vacuna en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Durante la conservación, reduzca al mínimo la exposición a la luz ambiente y evite la exposición directa a la luz del sol y a la luz ultravioleta.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y la primera apertura, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales monodosis y multidosis

Se suministra en un vial transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color gris con un precinto de aluminio.

Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.
Un vial multidosis (2,25 ml) contiene 6 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Tamaño del envase de viales monodosis: 10 viales.
Tamaño del envase de viales multidosis: 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Jeringas precargadas de vidrio

Se suministra en una jeringa precargada de vidrio monodosis (jeringa de vidrio de tipo I) con un tapón de émbolo (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de la punta (goma de bromobutilo sintética) sin aguja.

Tamaño del envase: 10 jeringas precargadas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty KP.2 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

Instrucciones aplicables a los viales monodosis y multidosis

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color gris** y que el **nombre del producto es Comirnaty KP.2 30 microgramos/dosis dispersión inyectable** (personas de 12 años de edad y mayores)**.**
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
  - Viales monodosis: un envase de 10 viales monodosis puede tardar 2 horas en descongelarse.
  - Viales multidosis: un envase de 10 viales multidosis puede tardar 6 horas en descongelarse.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Preparación de dosis de 0,3 ml

- Mezcle suavemente los viales invirtiéndolos diez veces antes de su uso. No los agite.
- Antes de mezclarla, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas de color entre blanco y blanquecino.
- Después de mezclarla, la vacuna debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo:
  - Viales monodosis
    - Extraiga una dosis única de 0,3 ml de vacuna.

- Deseche el vial y el volumen sobrante.

– Viales multidosis
  - Los viales multidosis contienen 6 dosis de 0,3 ml cada una.
  - Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
  - Extraiga 0,3 ml de Comirnaty KP.2.

  Para extraer 6 dosis de un mismo vial se deben **utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial.

- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Anote la hora y la fecha apropiadas en el vial multidosis. Deseche la vacuna que no ha sido utilizada 12 horas después de la primera punción.

Instrucciones aplicables a las jeringas precargadas de vidrio

- Antes del uso, las jeringas precargadas se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C y se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.
- Retire la cápsula de cierre de la punta girando lentamente la cápsula de cierre en sentido contrario al de las agujas del reloj. No agite la jeringa precargada. Acople una aguja adecuada para inyección intramuscular y administre todo el volumen.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viales monodosis

EU/1/20/1528/037

Viales multidosis

EU/1/20/1528/038

Jeringas precargadas de vidrio

EU/1/20/1528/039

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/diciembre/2020
Fecha de la última renovación: 10/octubre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comirnaty KP.2 10 microgramos/dosis dispersión inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Este medicamento es un vial monodosis o multidosis con una cápsula de cierre de color azul. No se debe diluir antes de su uso.

Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Un vial multidosis (2,25 ml) contiene 6 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Una dosis (0,3 ml) contiene 10 microgramos de ARNm codificador de KP.2, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados, encapsulado en nanopartículas lipídicas).

El ARNm codificador de KP.2 es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (KP.2).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión inyectable.
La vacuna es una dispersión entre transparente y ligeramente opalescente (pH: 6,9-7,9).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty KP.2 10 microgramos/dosis dispersión inyectable está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en niños de entre 5 y 11 años de edad.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad)
Comirnaty KP.2 10 microgramos/dosis dispersión inyectable se administra por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml para los niños de entre 5 y 11 años de edad independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19 (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty KP.2 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Personas gravemente inmunocomprometidas de 5 años de edad y mayores
Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas conforme a las recomendaciones nacionales (ver sección 4.4).

Comirnaty KP.2 10 microgramos/dosis solo debe usarse en niños de entre 5 y 11 años de edad.

Población pediátrica
Se dispone de formulaciones pediátricas para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Para ver información detallada, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la vacuna en lactantes menores de 6 meses.

Forma de administración

Comirnaty KP.2 10 microgramos/dosis dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular (ver sección 6.6). No se debe diluir antes de su uso.

El lugar preferido es el músculo deltoides del brazo.

No inyecte la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o medicamento.

Para las precauciones que se deben tomar antes de administrar la vacuna, ver sección 4.4.

Para instrucciones sobre la descongelación, la manipulación y la eliminación de la vacuna, ver sección 6.6.

Viales monodosis
Los viales monodosis de Comirnaty KP.2 contienen 1 dosis de 0,3 ml de vacuna.
- Extraiga una dosis única de 0,3 ml de Comirnaty KP.2.
- Deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

Viales multidosis
Los viales multidosis de Comirnaty KP.2 contienen 6 dosis de 0,3 ml de vacuna. Para extraer 6 dosis de un mismo vial, se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:
- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

Hipersensibilidad y anafilaxia
Se han notificado eventos de anafilaxia. El tratamiento y la supervisión médica apropiados deben estar siempre fácilmente disponibles en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se debe administrar ninguna otra dosis de la vacuna a las personas que hayan experimentado anafilaxia después de una dosis previa de Comirnaty.

Miocarditis y pericarditis
Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty. Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes (ver sección 4.8). Los datos disponibles indican que la mayoría de los casos se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados (incluidos los padres o cuidadores) que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar directrices o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Reacciones relacionadas con ansiedad
Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés (por ejemplo, mareo, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardiaca, alteración de la presión arterial, parestesia, hipoestesia y sudoración), asociadas al propio proceso de vacunación. Las reacciones relacionadas con estrés son temporales y se resuelven de forma espontánea. Se debe indicar a las personas que notifiquen los síntomas al responsable de la vacunación para su evaluación. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Enfermedad concomitante
La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación
Como con otras inyecciones intramusculares, la vacuna se debe administrar con precaución en personas que estén recibiendo tratamiento anticoagulante o en aquellas que presenten trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Personas inmunocomprometidas
No se ha evaluado la eficacia ni la seguridad de la vacuna en personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Comirnaty KP.2 puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

Duración de la protección
Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna
Como con cualquier vacuna, la vacunación con Comirnaty KP.2 puede no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 7 días después de la vacunación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado la administración concomitante de Comirnaty KP.2 con otras vacunas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty KP.2 durante el embarazo.

Sin embargo, una amplia cantidad de datos observacionales sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado un riesgo aumentado para desenlaces adversos de los embarazos. Aun cuando actualmente los datos sobre los desenlaces del embarazo después de la vacunación durante el primer trimestre son limitados, no se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). De acuerdo con los datos disponibles sobre otras variantes de la vacuna, Comirnaty KP.2 se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty KP.2 durante la lactancia.

Sin embargo, no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a la vacuna en madres en período de lactancia es insignificante. Los datos observacionales de mujeres en período de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han mostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty KP.2 puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Comirnaty KP.2 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Comirnaty KP.2 se infiere a partir de los datos de seguridad de la vacuna Comirnaty previa.

Comirnaty
Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis
En el estudio 3, un total de 3 109 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron al menos 1 dosis de la vacuna Comirnaty 10 µg aprobada inicialmente y un total de 1 538 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron un placebo. En el momento del análisis de la fase 2/3 del estudio 3 con los datos obtenidos hasta la fecha de corte de 20 de mayo de 2022, 2 206 niños (1 481 que recibieron Comirnaty 10 µg y 725 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis en el periodo de seguimiento ciego controlado con placebo. La evaluación de la seguridad en el estudio 3 está en curso.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en participantes de entre 5 y 11 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 30 %), enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (≥ 20 %), mialgia, escalofríos y diarrea (> 10 %).

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo
En un subgrupo del estudio 3, un total de 2 408 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty 10 microgramos al menos 5 meses (intervalo de entre 5,3 y 19,4 meses) después de completar la pauta primaria. El análisis del subgrupo del estudio 3 de fase 2/3 se basa en datos recopilados hasta la fecha de corte de 28 de febrero de 2023 (mediana del tiempo de seguimiento de 6,4 meses).

El perfil de seguridad global para la dosis de refuerzo fue similar al observado después de la pauta primaria. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad después de la dosis de refuerzo fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 30 %), cefalea (> 20 %), mialgia, escalofríos y enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %).

Adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis de seguimiento de seguridad a largo plazo en el estudio 2, 2 260 adolescentes (1 131 que recibieron Comirnaty y 1 129 que recibieron el placebo) tenían entre 12 y 15 años de edad. De ellos, 1 559 adolescentes (786 que recibieron Comirnaty y 773 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 90 %), fatiga y cefalea (> 70 %), mialgia y escalofríos (> 40 %), artralgia y fiebre (> 20 %).

Participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis
En el estudio 2, un total de 22 026 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 30 µg y un total de 22 021 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron un placebo (incluidos 138 y 145 adolescentes de 16 y 17 años de edad en los grupos de la vacuna y del placebo, respectivamente). Un total de 20 519 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron 2 dosis de Comirnaty.

En el momento del análisis del estudio 2 con fecha de corte de los datos de 13 de marzo de 2021 para el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de apertura del ciego del tratamiento de los participantes, un total de 25 651 (58,2 %) participantes (13 031 que recibieron Comirnaty y 12 620 que recibieron el placebo) de 16 años de edad y mayores habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis. Esto incluía un total de 15 111 participantes (7 704 que recibieron Comirnaty y 7 407 que recibieron el placebo) de entre 16 y 55 años de edad y un total de 10 540 participantes (5 327 que recibieron Comirnaty y 5 213 que recibieron el placebo) de 56 años de edad y mayores.

Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 50 %), mialgia (> 40 %), escalofríos (> 30 %), artralgia (> 20 %) y fiebre e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %), y generalmente fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en un plazo de pocos días después de la vacunación. Una edad mayor se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactogenicidad.

El perfil de seguridad en 545 participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron Comirnaty, que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, fue similar al observado en la población general.

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
Un subgrupo de los participantes de 306 adultos de entre 18 y 55 años de edad en la fase 2/3 del estudio 2 que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 6 meses (intervalo de entre 4,8 y 8,0 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 8,3 meses (intervalo de entre 1,1 y 8,5 meses) y 301 participantes habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 6 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (22 de noviembre de 2021).

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo fue similar al observado después de 2 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de entre 18 y 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 30 %), escalofríos y artralgia (> 20 %).

En el estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo, los participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (5 081 participantes) o placebo (5 044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de Comirnaty. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 2,8 meses (intervalo de entre 0,3 y 7,5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos (8 de febrero de 2022). De ellos, 1.281 participantes (895 que recibieron Comirnaty y 386 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo de Comirnaty. No se identificaron nuevas reacciones adversas a Comirnaty.

Un subgrupo de los participantes en la fase 2/3 del estudio 2 de 825 adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 11,2 meses (intervalo de entre 6,3 y 20,1 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 9,5 meses (intervalo de entre 1,5 y 10,7 meses) conforme a los datos obtenidos hasta la fecha de corte de los datos (3 de noviembre de 2022). No se identificó ninguna reacción adversa nueva de Comirnaty.

Dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19
En 5 estudios independientes sobre el uso de una dosis de refuerzo de Comirnaty en personas que habían completado la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) no se identificaron nuevos problemas de seguridad.

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 6 (fase 3), 113 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos) entre 2,6 y 8,5 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,6 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de entre 5 y 11 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 40 %), cefalea (> 20 %) y mialgia (> 10 %).

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 5 (fase 2/3), 107 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 313 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 306 participantes de 56 años de edad y mayores que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos) entre 5,4 y 16,9 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,5 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 12 años de edad y mayores fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 20 %), escalofríos (> 10 %) y artralgia (> 10 %).

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 5 años de edad y mayores

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos se presentan a continuación conforme a las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 5 años de edad y mayores

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfadenopatía[a]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria[b], angioedema[b])
	No conocida	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo[d]; letargia
	Raros	Parálisis facial periférica aguda[c]
	No conocida	Parestesia[d]; hipoestesia[d]
Trastornos cardiacos	Muy raros	Miocarditis[d]; pericarditis[d]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea[d]
	Frecuentes	Náuseas; vómitos[d]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hiperhidrosis; sudoración nocturna
	No conocida	Eritema multiforme[d]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia; mialgia
	Poco frecuentes	Dolor en la extremidad[e]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Hemorragia menstrual abundante[i]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos; fiebre[f]; hinchazón en el lugar de inyección
	Frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de inyección[h]
	Poco frecuentes	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección
	No conocida	Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna[d]; hinchazón facial[g]

a. En participantes de 5 años de edad y mayores, se notificó una frecuencia más alta de linfadenopatía después de una dosis de refuerzo (≤ 2,8 %) que después de dosis primarias (≤ 0,9 %) de la vacuna.
b. La categoría de frecuencia para la urticaria y el angioedema fue raras.
c. Durante el periodo de seguimiento de la seguridad del ensayo clínico hasta el 14 de noviembre de 2020, cuatro participantes del grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 notificaron parálisis facial periférica aguda. La aparición de parálisis facial tuvo lugar el día 37 después de la primera dosis (el participante no recibió la segunda dosis) y los días 3, 9 y 48 después de la segunda dosis. No se notificaron casos de parálisis facial periférica aguda en el grupo del placebo.
d. Reacción adversa determinada después de la autorización.
e. Hace referencia al brazo vacunado.
f. Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
g. Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
h. El enrojecimiento en el lugar de inyección se produjo con una frecuencia mayor (muy frecuente) en niños de entre 5 y 11 años de edad.
i. La mayoría de los casos no parecían ser graves y eran de carácter temporal.

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis y pericarditis
El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Comirnaty es más alto en los varones jóvenes (ver sección 4.4).

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Comirnaty. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 0,265 (IC del 95 % de 0,255 a 0,275) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días tras la segunda dosis, hubo 0,56 (IC del 95 % de 0,37 a 0,74) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas.

Datos limitados indican que el riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty en niños de entre 5 y 11 años de edad parece ser menor que entre los 12 y los 17 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se dispone de datos de sobredosis de 52 participantes en estudio incluidos en el ensayo clínico que, debido a un error en la dilución, recibieron 58 microgramos de Comirnaty. Los receptores de la vacuna no comunicaron un aumento de la reactogenicidad ni de las reacciones adversas.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar las funciones vitales y un posible tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas virales, código ATC: J07BN01

Mecanismo de acción

El ARN mensajero con nucleósidos modificados presente en Comirnaty está formulado en nanopartículas lipídicas, que posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped para dirigir la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2. El ARNm codifica una proteína S anclada a la membrana y de longitud completa con dos mutaciones puntuales en la hélice central. La mutación de estos dos aminoácidos a prolina bloquea la proteína S en una conformación prefusión preferida desde el punto de vista antigénico. La vacuna genera respuestas tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular contra el antígeno de la espícula (S), que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19.

Eficacia

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un análisis de un subgrupo del estudio 6, 103 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían recibido previamente una pauta primaria de 2 dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Los resultados incluyen los datos de inmunogenicidad de un subgrupo de comparación de participantes de entre 5 y 11 años de edad del estudio 3 que recibieron 3 dosis de Comirnaty. En los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una cuarta dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una tercera dosis de Comirnaty, el 57,3 % y el 58,4 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

La respuesta inmunitaria 1 mes después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la variante ómicron BA.4/BA.5 generalmente similares a los títulos observados en el grupo de comparación que recibió 3 dosis de Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 también dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la cepa de referencia similares a los títulos observados en el grupo de comparación.

En la tabla 2 se presentan los resultados de inmunogenicidad de la vacuna después de una dosis de refuerzo en participantes de entre 5 y 11 años de edad.

Tabla 2. Estudio 6 – Razón de la media geométrica y media geométrica de los títulos – participantes con o sin evidencia de infección – entre 5 y 11 años de edad – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Grupo de vacuna (conforme a la asignación/aleatorización)				
		Estudio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgramos Cuarta dosis y 1 mes después de la cuarta dosis		Estudio 3 Comirnaty 10 microgramos Tercera dosis y 1 mes después de la tercera dosis		Estudio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgramos
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMR[d] (IC del 95 %[d])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[e]	Prevacunación	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 mes	102	2 189,9 (1 742,8, 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8, 1 651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Cepa de referencia - NT50 (título)[e]	Prevacunación	102	2 904,0 (2 372,6, 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7, 1 658,2)	-
	1 mes	102	8 245,9 (7 108,9, 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5, 8 267,8)	-

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el ensayo especificado en el punto temporal de obtención de muestras dado.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados del ensayo y los IC correspondientes basados en el análisis de los resultados del ensayo transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente iniciales, la situación de infección posinicial y el grupo de vacuna como covariables.
e. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).

Inmunogenicidad en participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)

En un análisis de un subgrupo del estudio 5, 105 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 297 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 286 participantes de 56 años de edad y mayores que habían recibido previamente una pauta primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. En participantes de entre 12 y 17 años de edad, de entre 18 y 55 años de edad y de 56 años de edad y mayores, el 75,2 %, el 71,7 % y el 61,5 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

Los análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente a la variante ómicron BA.4-5 y frente a la cepa de referencia en participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 en comparación con un subgrupo de participantes del estudio 4 que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty mostraron superioridad de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre Comirnaty basada en la razón de la media geométrica (GMR), no inferioridad basada en la diferencia en las tasas de respuesta serológica con respecto a la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 y no inferioridad de la respuesta inmunitaria frente a la cepa de referencia basada en la GMR (tabla 3).

Los análisis de NT50 frente a la variante ómicron BA.4/BA.5 en participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 mostraron no inferioridad de la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 en los participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con los participantes de 56 años de edad y mayores basada tanto en la GMR como en la diferencia en las tasas de respuesta serológica (tabla 3).

En el estudio también se evaluó el nivel de NT50 frente a la variante ómicron BA.4-5 del SARS-CoV-2 y frente a la cepa de referencia antes de la vacunación y 1 mes después de la vacunación en participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) (tabla 4).

Tabla 3. GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 y diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 y Comirnaty en un subgrupo del estudio 4 – participantes con o sin evidencia de infección por el SARS-CoV-2 – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Estudio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad /≥ 56 años de edad**	**≥ 56 años de edad Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16)[e]	2,91 (2,45, 3,44)[f]
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56)[g]
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna ≥ 56 años de edad**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad/≥ 56 años de edad**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[j])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**

Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	–3,03 (–9,68, 3,63)[m]	26,77 (19,59, 33,95)[n]

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Nota: Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al momento inicial. Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera respuesta serológica un resultado del ensayo posterior a la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
b. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
c. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados y los IC correspondientes basados en el análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los términos del título inicial de anticuerpos neutralizantes (escala logarítmica) y del grupo de vacuna o del grupo de edad.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).
e. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67.
f. Se declara superioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 1.
g. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
h. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal previo a la vacunación y en el punto temporal para la recogida de muestras dado. Este valor es el denominador para el cálculo del porcentaje.
i. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
j. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
k. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
l. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por la categoría del título inicial de anticuerpos neutralizantes (< mediana, ≥ mediana) para la diferencia en las proporciones. La mediana de los títulos iniciales de anticuerpos neutralizantes se calculó en función de los datos agrupados de dos grupos de comparación.
m. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –10 %.
n. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –5 %.

Tabla 4. Media geométrica de los títulos – subgrupos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 del estudio 5 – antes y 1 mes después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) – participantes de 12 años de edad y mayores – con o sin evidencia de infección – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Entre 12 y 17 años de edad		Entre 18 y 55 años de edad		56 años de edad y mayores	
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	Prevacunación	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 mes	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	Prevacunación	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 mes	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.

b n = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.

c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.

d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4-5).

Comirnaty

El estudio 2 es un estudio de fase 1/2/3, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento para el observador, de selección de vacuna candidata, de búsqueda de dosis y de eficacia en participantes de 12 años de edad y mayores. La aleatorización se estratificó en función de la edad: de 12 a 15 años de edad, de 16 a 55 años de edad o de 56 años de edad y mayores, con un mínimo del 40 % de participantes en el grupo ≥ 56 años. En el estudio se excluyó a los participantes inmunocomprometidos y a aquellos que tenían un diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19. Se incluyó a participantes con enfermedad estable preexistente, definida como enfermedad que no requirió un cambio importante del tratamiento ni hospitalización por agravamiento de la enfermedad en las 6 semanas previas a la inclusión, así como a participantes con infección estable conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB).

Eficacia en participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis

En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 44 000 participantes para recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 aprobada inicialmente o del placebo. Los análisis de la eficacia incluyeron a participantes que recibieron su segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera dosis. La mayoría (93,1 %) de los receptores de la vacuna recibió la segunda dosis entre 19 días y 23 días después de la primera dosis. Está previsto realizar un seguimiento de los participantes durante un máximo de 24 meses después de la segunda dosis, para efectuar evaluaciones de la seguridad y eficacia frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 14 días antes y después de la administración de una vacuna antigripal para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 60 días antes o después de recibir

hemoderivados/productos plasmáticos o inmunoglobulinas hasta la conclusión del estudio para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19.

La población para el análisis del criterio principal de valoración de la eficacia incluyó a 36 621 participantes de 12 años de edad y mayores (18 242 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 18 379 en el grupo del placebo) sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis. Además, 134 participantes tenían entre 16 y 17 años de edad (66 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 68 en el grupo del placebo) y 1 616 participantes tenían 75 años de edad o más (804 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 812 en el grupo del placebo).

En el momento del análisis del criterio principal de valoración de la eficacia, los participantes habían sido objeto de seguimiento en busca de la aparición de COVID-19 sintomática durante un total de 2 214 personas-años para la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y durante un total de 2 222 personas-años en el grupo del placebo.

No se observaron diferencias clínicas significativas en la eficacia global de la vacuna en participantes que presentaban riesgo de COVID-19 grave, incluidos aquellos con 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave (p. ej., asma, índice de masa corporal [IMC] $\geq$ 30 kg/m^2, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

La información sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 5.

Tabla 5. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 18 198 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)[e]**
Todos los participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
De 16 a 64 años	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 años o más	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
De 65 a 74 años	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 años y mayores	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (–13,1; 100,0)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19. (*Definición de caso: [al menos 1 de] fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la última dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.

b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia. El IC no está ajustado en función de la multiplicidad.

La eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 % del 89,6 % al 97,6 %) en los participantes de 16 años de edad y mayores con o sin signos de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis de subgrupos del criterio principal de valoración de la eficacia mostraron estimaciones puntuales de la eficacia similares entre sexos, grupos étnicos y los participantes con enfermedades concomitantes asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Se realizaron análisis actualizados de eficacia con los casos adicionales de COVID-19 confirmados recogidos durante la fase de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento, que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población evaluable en cuanto a la eficacia.

La información actualizada sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2* antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) durante el período de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 20 998 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])
Todos los participantes[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años o más	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
De 65 a 74 años	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 años y mayores	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.
a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.

c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
f. Se incluyen los casos confirmados en participantes de entre 12 y 15 años de edad: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

En el análisis actualizado de la eficacia, la eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 91,1 % (IC del 95 % del 88,8 % al 93,0 %) durante el periodo en el que las variantes de Wuhan/silvestre y alfa eran las cepas circulantes predominantes en los participantes de la población evaluable en cuanto a la eficacia con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis actualizados de la eficacia por subgrupo mostraron estimaciones puntuales similares de la eficacia en los distintos sexos, grupos étnicos, regiones geográficas y participantes con enfermedades concomitantes y obesidad asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Eficacia frente a la COVID-19 grave
Los análisis actualizados de la eficacia de los criterios de valoración secundarios de la eficacia respaldaron el beneficio de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la COVID-19 grave.

A fecha de 13 de marzo de 2021, solo se presenta la eficacia de la vacuna frente a la COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 (tabla 7), ya que el número de casos de COVID-19 en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar en los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 tanto en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 como en el grupo del placebo.

Tabla 7. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 conforme a la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos* después de la primera dosis o a partir de 7 días después de la segunda dosis en el seguimiento controlado con placebo

	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])	**Placebo casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[c])**
Después de la primera dosis[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 días después de la segunda dosis[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).
* La FDA define COVID-19 grave como COVID-19 confirmada y presencia de al menos uno de los siguientes acontecimientos:

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardiaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno ≤ 93 % en el aire ambiente al nivel del mar, o cociente entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno < 300 mm Hg).
- Insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación con membrana extracorpórea [OMEC]).

- Evidencia de choque cardiocirculatorio (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mm Hg o necesidad de vasopresores).
- Disfunción renal, hepática o neurológica aguda grave.
- Ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- Muerte.

a. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
b. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
c. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
d. Eficacia evaluada en toda la población evaluable en cuanto a la eficacia disponible que recibió la primera dosis (población por intención de tratar modificada) que incluía a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio.
e. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es desde la primera dosis hasta el final del período de vigilancia.
f. Eficacia evaluada en la población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) que incluía a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio conforme a la aleatorización dentro del plazo predefinido y que no presentaban ninguna desviación importante del protocolo conforme al criterio del médico.
g. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

Eficacia e inmunogenicidad en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis inicial del estudio 2 en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (lo que representa una mediana de duración del seguimiento de > 2 meses después de la segunda dosis) sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 005 participantes que recibieron la vacuna y hubo 16 casos en los 978 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 75,3 al 100,0). En participantes con o sin evidencia de infección previa no hubo ningún caso en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 18 casos en los 1 110 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 78,1 al 100,0).

Se realizaron análisis de eficacia actualizados con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia actualizado del estudio 2 en adolescentes de 12 a 15 años de edad sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 057 participantes que recibieron la vacuna y hubo 28 casos en los 1 030 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 86,8 al 100,0) durante el periodo en el que la variante alfa era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 0 casos en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 30 casos en los 1 109 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 87,5 al 100,0).

En el estudio 2, se realizó un análisis de los títulos de neutralización del SARS-CoV-2 un mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis comparando la respuesta en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (n = 190) con la respuesta en participantes de entre 16 y 25 años de edad (n = 170).

La razón de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) de los títulos entre el grupo de entre 12 y 15 años de edad y el grupo de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,76, con un IC del 95 % bilateral de entre 1,47 y 2,10. Por consiguiente, se cumplió el criterio de no inferioridad de 1,5 veces, ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) fue > 0,67.

Eficacia e inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis
El estudio 3 es un estudio de fase 1/2/3 que consta de una parte de búsqueda de dosis de la vacuna sin enmascaramiento (fase 1) y de una parte de eficacia multicéntrica, multinacional, aleatorizada, controlada con un placebo salino y con enmascaramiento para el observador (fase 2/3) en el que se ha incluido a participantes de entre 5 y 11 años de edad. La mayoría (94,4 %) de los receptores de la vacuna aleatorizados recibieron la segunda dosis entre 19 y 23 días después de la primera dosis.

En la tabla 8 se presentan los resultados descriptivos de la eficacia de la vacuna en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2. No se observaron casos de COVID-19 ni en el grupo de la vacuna ni en el grupo del placebo en participantes con evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Tabla 8. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis: sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Fase 2/3 – Población de niños de entre 5 y 11 años de edad evaluable en cuanto a la eficacia

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 10 µg/dosis Nª = 1 305 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	**Placebo Nª = 663 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)**
Niños de entre 5 y 11 años de edad	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7, 98,3)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas incluían: fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del periodo de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

Se realizaron análisis de eficacia basados en hipótesis preespecificadas con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia del estudio 3 en niños de 5 a 11 años de edad sin evidencia de infección previa, hubo 10 casos en los 2 703 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 348 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 88,2 % (intervalo de confianza del 95 % del 76,2 al 94,7) durante el periodo en el que la variante delta era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 12 casos en los 3 018 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 511 participantes que

recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 85,7 % (intervalo de confianza del 95 % del 72,4 al 93,2).

En el estudio 3, un análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes demostró la eficacia mediante inmunogenicidad puente de las respuestas inmunitarias al comparar niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) de la parte de fase 2/3 del estudio 3 con participantes de entre 16 y 25 años de edad de la parte de fase 2/3 del estudio 2 que no tenían evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, ya que se cumplieron los criterios preespecificados de inmunogenicidad puente para la razón de la media geométrica (GMR) y la diferencia de respuesta serológica, definida la respuesta serológica como la consecución de una elevación de al menos 4 veces del NT50 frente al SARS-CoV-2 con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis).

La GMR del NT50 frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) en comparación con el valor en adultos jóvenes de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,04 (IC del 95 % bilateral: 0,93, 1,18). Entre los participantes sin evidencia previa de infección por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, el 99,2 % de los niños de entre 5 y 11 años de edad y el 99,2 % de los participantes de entre 16 y 25 años de edad presentaban una respuesta serológica 1 mes después de la segunda dosis. La diferencia en las proporciones de pacientes que presentaban una respuesta serológica entre los dos grupos de edad (niños y adultos jóvenes) fue del 0,0 % (IC del 95 % bilateral: –2,0 %, 2,2 %). Esta información se presenta en la tabla 9.

Tabla 9. Resumen de la razón de la media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 % y de la diferencia de los porcentajes de participantes con respuesta serológica – Comparación de niños de entre 5 y 11 años de edad (estudio 3) y participantes de entre 16 y 25 años de edad (estudio 2) – Participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la segunda dosis – Subgrupo de inmunogenicidad puente – Fase 2/3 – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

		Vacuna de ARNm frente a COVID-19		Entre 5 y 11 años/ entre 16 y 25 años	
		10 µg/dosis Entre 5 y 11 años Nª = 264	30 µg/dosis Entre 16 y 25 años Nª = 253		
	Punto temporal[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMR[d] (IC del 95 %[d])	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[e] (S/N)
Media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f] (GMT[c])	1 mes después de la segunda dosis	1 197,6 (1 106,1, 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5, 1 257,2)	1,04 (0,93, 1,18)	S
	Punto temporal[b]	n[g] (%) (IC del 95 %[h])	n[g] (%) (IC del 95 %[h])	Diferencia (%)[i] (IC del 95 %[j])	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[k] (S/N)
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f]	1 mes después de la segunda dosis	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (–2,0, 2,2)	S

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos.

Nota: Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (extracción de la muestra de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita de la primera dosis y 1 mes después de la segunda dosis, sin detección del SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal]) en las visitas de la primera y de la segunda dosis y con un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada con extracción de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

Nota: La respuesta serológica se define como la consecución de una elevación ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis). Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera una respuesta serológica un resultado del análisis tras la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. N = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis antes de la vacunación y 1 mes después de la segunda dosis. Estos valores también son los denominadores utilizados en los cálculos del porcentaje de las tasas de respuesta serológica.
b. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
e. Se declara inmunogenicidad puente basada en la GMT si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la GMR es superior a 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
f. El NT50 frente al SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa

USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.

g. n = número de participantes con respuesta serológica basada en el NT50 1 mes después de la segunda dosis.
h. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
i. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad).
j. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
k. Se declara inmunogenicidad puente basada en la tasa de respuesta serológica si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en la respuesta serológica es superior a –10,0 %.

Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo

Se administró una dosis de refuerzo de Comirnaty a 401 participantes seleccionados aleatoriamente en el estudio 3. La eficacia de una dosis de refuerzo en niños de entre 5 y 11 años de edad se deduce a partir de la inmunogenicidad. La inmunogenicidad en este caso se evaluó mediante el NT50 frente a la cepa de referencia del SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Los análisis del NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con los valores antes de la dosis de refuerzo demostraron un aumento sustancial de las GMT en niños de entre 5 y 11 años de edad que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis y de la dosis de refuerzo. Este análisis se resume en la tabla 10.

Tabla 10. Resumen de la media geométrica de los títulos – NT50 – Participantes sin evidencia de infección – Fase 2/3 – Conjunto de análisis de la inmunogenicidad – Entre 5 y 11 años de edad – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

	Punto temporal de obtención de muestras[a]		
Ensayo	**1 mes después de la dosis de refuerzo (n^b = 67)** **GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la segunda dosis (n^b = 96)** **GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la dosis de refuerzo/ 1 mes después de la segunda dosis** **GMR[d] (IC del 95 %[d])**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (1 mes después de la dosis de refuerzo menos 1 mes después de la segunda dosis) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Comirnaty en la población pediátrica en la prevención de COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Toxicidad general

Las ratas que recibieron Comirnaty por vía intramuscular (recibieron 3 dosis humanas completas una vez por semana, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal) mostraron cierto grado de edema y eritema en el lugar de inyección y un aumento del número de leucocitos (incluidos basófilos y eosinófilos) compatibles con una respuesta inflamatoria, así como vacuolización de los hepatocitos portales sin signos de lesión hepática. Todos los efectos fueron reversibles.

Genotoxicidad/carcinogenicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad. No se prevé que los componentes de la vacuna (lípidos y ARNm) tengan potencial genotóxico.

Toxicidad para la reproducción

Se investigó la toxicidad para la reproducción y el desarrollo en ratas en un estudio combinado de toxicidad para el desarrollo y fertilidad en el que se administró Comirnaty por vía intramuscular a ratas hembra antes del apareamiento y durante la gestación (recibieron 4 dosis humanas completas, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal, entre el día 21 antes del apareamiento y el día 20 de gestación). Se produjeron respuestas de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en las madres desde antes del apareamiento hasta el final del estudio el día 21 después del parto, así como en los fetos y las crías. No se observaron efectos relacionados con la vacuna en la fertilidad femenina, la gestación ni el desarrollo embriofetal o de las crías. No se dispone de datos de Comirnaty en relación con la transferencia placentaria de la vacuna o la excreción de la vacuna en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterol
Trometamol
Hidrocloruro de trometamol
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C.
La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

18 meses si se conserva a entre –90 °C y –60 °C.
Dentro del periodo de validez de 18 meses, los viales descongelados (previamente congelados) se pueden conservar a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas.

Procedimiento de descongelación
Viales monodosis
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales monodosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales multidosis
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales multidosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 6 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados)
Conservación y transporte durante 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 18 meses.

- Al pasar la vacuna a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, se debe anotar la fecha de caducidad actualizada en el embalaje exterior y la vacuna se debe usar o desechar antes de la fecha de caducidad actualizada. Se debe tachar la fecha de caducidad original.
- Si la vacuna se recibe a entre 2 °C y 8 °C, se debe conservar a entre 2 °C y 8 °C. Se debe haber actualizado la fecha de caducidad indicada en el embalaje exterior para reflejar la fecha de caducidad en condiciones de refrigeración y se debe haber tachado la fecha de caducidad original.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar.

Manejo de las desviaciones de la temperatura durante la conservación en condiciones de refrigeración

- Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre –2 °C y 2 °C durante el periodo de validez de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C, incluidas hasta 12 horas después de la primera punción.

Esta información tiene por finalidad guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

Viales abiertos

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 12 horas a entre 2 °C y 30 °C, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya los riesgos de contaminación microbiana, el producto se

debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Durante la conservación, reduzca al mínimo la exposición a la luz ambiente y evite la exposición directa a la luz del sol y a la luz ultravioleta.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y la primera apertura, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

La dispersión Comirnaty KP.2 se suministra en un vial transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color azul con un precinto de aluminio.

Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.
Un vial multidosis (2,25 ml) contiene 6 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Tamaño del envase de viales monodosis: 10 viales.

Tamaño del envase de viales multidosis: 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty KP.2 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color azul** y que el **nombre del producto es Comirnaty KP.2 10 microgramos/dosis dispersión inyectable** (niños de entre 5 y 11 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
  - Viales monodosis: un envase de 10 viales monodosis puede tardar 2 horas en descongelarse.
  - Viales multidosis: un envase de 10 viales multidosis puede tardar 6 horas en descongelarse.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Preparación de dosis de 0,3 ml

- Mezcle suavemente los viales invirtiéndolos diez veces antes de su uso. No los agite.
- Antes de mezclarla, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas de color entre blanco y blanquecino.
- Después de mezclarla, la vacuna debe tener el aspecto de una dispersión entre transparente y ligeramente opalescente sin partículas visibles. No utilice la vacuna si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo:
  - Viales monodosis
    - Extraiga una dosis única de 0,3 ml de vacuna.
    - Deseche el vial y el volumen sobrante.
  - Viales multidosis
    - Los viales multidosis contienen 6 dosis de 0,3 ml cada una.
    - Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
    - Extraiga 0,3 ml de Comirnaty KP.2 para los niños de entre 5 y 11 años de edad.

  Para extraer 6 dosis de un mismo vial se deben **utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Anote la hora y la fecha apropiadas en el vial. Deseche la vacuna que no ha sido utilizada 12 horas después de la primera punción.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viales monodosis

EU/1/20/1528/040

Viales multidosis

EU/1/20/1528/041

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/diciembre/2020
Fecha de la última renovación: 10/octubre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comirnaty KP.2 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Este medicamento es un vial multidosis con una cápsula de cierre de color amarillo y se debe diluir antes de su uso.

Un vial (0,48 ml) contiene 3 dosis de 0,3 ml tras la dilución, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Una dosis (0,3 ml) contiene 3 microgramos de ARNm codificador de KP.2, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados, encapsulado en nanopartículas lipídicas).

El ARNm codificador de KP.2 es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (Omicron KP.2).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para dispersión inyectable (concentrado estéril).
La vacuna es una dispersión de color entre blanco y blanquecino (pH: 6,9-7,9).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty KP.2 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad sin antecedentes de haber completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o de infección previa por el SARS-CoV-2
Comirnaty KP.2 3 microgramos/dosis se administra por vía intramuscular tras la dilución en una pauta primaria de 3 dosis. Se recomienda administrar la segunda dosis 3 semanas después de la primera dosis seguida de una tercera dosis administrada al menos 8 semanas después de la segunda dosis (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Si un niño cumple 5 años de edad entre sus dosis de la pauta primaria, deberá completar la pauta primaria con el mismo nivel de dosis de 3 microgramos.

Lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad con antecedentes de haber completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o de infección previa por el SARS-CoV-2
Comirnaty KP.2 3 microgramos/dosis se administra por vía intramuscular tras la dilución como dosis única para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty KP.2 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Personas gravemente inmunocomprometidas de entre 6 meses y 4 años de edad
Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas conforme a las recomendaciones nacionales (ver sección 4.4).

Intercambiabilidad
La pauta primaria puede consistir en cualquier vacuna Comirnaty previa o actual, sin superar el número total de dosis necesarias como pauta primaria. La pauta primaria solo se debe administrar una vez.

No se ha establecido la intercambiabilidad de Comirnaty con vacunas frente a COVID-19 de otros fabricantes.

Población pediátrica
Se dispone de formulaciones pediátricas para los niños de entre 5 y 11 años de edad. Para ver información detallada, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la vacuna en lactantes menores de 6 meses.

Forma de administración

Comirnaty KP.2 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular tras la dilución (ver sección 6.6).

Tras la dilución, los viales con una **cápsula de cierre de color amarillo** de Comirnaty KP.2 contienen **3 dosis de 0,3 ml** de vacuna. Se pueden utilizar jeringas y agujas convencionales para extraer 3 dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:
- Cada dosis debe contener **0,3 ml** de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de **0,3 ml**, deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

En lactantes de entre 6 y menos de 12 meses de edad, el lugar de inyección recomendado es la cara anterolateral del muslo. En personas de 1 año de edad y mayores, el lugar de inyección recomendado es la cara anterolateral del muslo o el músculo deltoides.

No inyecte la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o medicamento.

Para las precauciones que se deben tomar antes de administrar la vacuna, ver sección 4.4.

Para instrucciones sobre la descongelación, la manipulación y la eliminación de la vacuna, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

Hipersensibilidad y anafilaxia
Se han notificado eventos de anafilaxia. El tratamiento y la supervisión médica apropiados deben estar siempre fácilmente disponibles en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se debe administrar ninguna otra dosis de la vacuna a las personas que hayan experimentado anafilaxia después de una dosis previa de Comirnaty.

Miocarditis y pericarditis
Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty. Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes (ver sección 4.8). Los datos disponibles indican que la mayoría de los casos se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados (incluidos los padres o cuidadores) que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar directrices o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Reacciones relacionadas con ansiedad
Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés (por ejemplo, mareo, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardiaca, alteración de la presión arterial, parestesia, hipoestesia y sudoración), asociadas al propio proceso de vacunación. Las reacciones relacionadas con estrés son temporales y se resuelven de forma espontánea. Se debe indicar a las personas que notifiquen los síntomas al responsable de la vacunación para su evaluación. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Enfermedad concomitante
La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación
Como con otras inyecciones intramusculares, la vacuna se debe administrar con precaución en personas que estén recibiendo tratamiento anticoagulante o en aquellas que presenten trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas

personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Personas inmunocomprometidas
No se ha evaluado la eficacia ni la seguridad de la vacuna en personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Comirnaty KP.2 puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

Duración de la protección
Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna
Como con cualquier vacuna, la vacunación con Comirnaty KP.2 puede no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 7 días después de la vacunación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado la administración concomitante de Comirnaty KP.2 con otras vacunas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Comirnaty KP.2 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable no está indicado en personas mayores de 5 años de edad.

Para información detallada sobre el uso en personas mayores de 5 años de edad, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de otras formulaciones.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Comirnaty KP.2 sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Comirnaty KP.2 se infiere a partir de los datos de seguridad de las vacunas Comirnaty previas.

Comirnaty
Lactantes de entre 6 y 23 meses de edad: después de 3 dosis
En un análisis del estudio 3 (fase 2/3), 2 176 lactantes (1 458 recibieron la vacuna Comirnaty 3 microgramos aprobada inicialmente y 718 recibieron un placebo) tenían entre 6 y 23 meses de edad. Según los datos del periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos de 28 de febrero de 2023, 720 lactantes de entre 6 y 23 meses de edad que recibieron una pauta primaria de 3 dosis (483 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 237 recibieron un placebo) han sido objeto de seguimiento durante una mediana de 1,7 meses después de la tercera dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes en lactantes de entre 6 y 23 meses de edad que recibieron alguna dosis de la pauta primaria fueron irritabilidad (> 60 %), somnolencia (> 40 %), disminución

del apetito (> 30 %), dolor a la palpación en el lugar de inyección (> 20 %), enrojecimiento en el lugar de inyección y fiebre (> 10 %).

Niños de entre 2 y 4 años de edad: después de 3 dosis
En un análisis del estudio 3 (fase 2/3), 3 541 niños (2 368 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 1 173 recibieron un placebo) tenían entre 2 y 4 años de edad. Según los datos del periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos de 28 de febrero de 2023, 1 268 niños de entre 2 y 4 años de edad que recibieron una pauta primaria de 3 dosis (863 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 405 recibieron un placebo) han sido objeto de seguimiento durante una mediana de 2,2 meses después de la tercera dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 2 y 4 años de edad que recibieron alguna dosis de la pauta primaria fueron dolor en el lugar de inyección y fatiga (> 40 %), enrojecimiento en el lugar de inyección y fiebre (> 10 %).

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis
En el estudio 3, un total de 3 109 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 10 µg y un total de 1 538 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron un placebo. En el momento del análisis de la fase 2/3 del estudio 3 con los datos obtenidos hasta la fecha de corte de 20 de mayo de 2022, 2 206 niños (1 481 que recibieron Comirnaty 10 µg y 725 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis en el periodo de seguimiento ciego controlado con placebo. La evaluación de la seguridad en el estudio 3 está en curso.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en participantes de entre 5 y 11 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 30 %), enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (≥ 20 %), mialgia, escalofríos y diarrea (> 10 %).

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo
En un subgrupo del estudio 3, un total de 2 408 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty 10 microgramos al menos 5 meses (intervalo de entre 5,3 y 19,4 meses) después de completar la pauta primaria. El análisis del subgrupo del estudio 3 de fase 2/3 se basa en datos recopilados hasta la fecha de corte de 28 de febrero de 2023 (mediana del tiempo de seguimiento de 6,4 meses).

El perfil de seguridad global para la dosis de refuerzo fue similar al observado después de la pauta primaria. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad después de la dosis de refuerzo fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 30 %), cefalea (> 20 %), mialgia, escalofríos y enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %).

Adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis de seguimiento de seguridad a largo plazo en el estudio 2, 2 260 adolescentes (1 131 que recibieron Comirnaty y 1 129 que recibieron el placebo) tenían entre 12 y 15 años de edad. De ellos, 1 559 adolescentes (786 que recibieron Comirnaty y 773 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 90 %), fatiga y cefalea (> 70 %), mialgia y escalofríos (> 40 %), artralgia y fiebre (> 20 %).

Participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis
En el estudio 2, un total de 22 026 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 30 µg y un total de 22 021 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron un placebo (incluidos 138 y 145 adolescentes de 16 y 17 años de edad en los grupos de la vacuna y del placebo, respectivamente). Un total de 20 519 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron 2 dosis de Comirnaty.

En el momento del análisis del estudio 2 con fecha de corte de los datos de 13 de marzo de 2021 para el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de apertura del ciego del tratamiento de los participantes, un total de 25 651 (58,2 %) participantes (13 031 que recibieron Comirnaty y 12 620 que recibieron el placebo) de 16 años de edad y mayores habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis. Esto incluía un total de 15 111 participantes (7 704 que recibieron Comirnaty y 7 407 que recibieron el placebo) de entre 16 y 55 años de edad y un total de 10 540 participantes (5 327 que recibieron Comirnaty y 5 213 que recibieron el placebo) de 56 años de edad y mayores.

Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 50 %), mialgia (> 40 %), escalofríos (> 30 %), artralgia (> 20 %) y fiebre e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %), y generalmente fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en un plazo de pocos días después de la vacunación. Una edad mayor se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactogenicidad.

El perfil de seguridad en 545 participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron Comirnaty, que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, fue similar al observado en la población general.

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo
Un subgrupo de los participantes de 306 adultos de entre 18 y 55 años de edad en la fase 2/3 del estudio 2 que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 6 meses (intervalo de entre 4,8 y 8,0 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 8,3 meses (intervalo de entre 1,1 y 8,5 meses) y 301 participantes habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 6 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (22 de noviembre de 2021).

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo fue similar al observado después de 2 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de entre 18 y 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 30 %), escalofríos y artralgia (> 20 %).

En el estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo, los participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (5 081 participantes) o placebo (5 044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de Comirnaty. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 2,8 meses (intervalo de entre 0,3 y 7,5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos (8 de febrero de 2022). De ellos, 1.281 participantes (895 que recibieron Comirnaty y 386 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo de Comirnaty. No se identificaron nuevas reacciones adversas a Comirnaty.

Un subgrupo de los participantes en la fase 2/3 del estudio 2 de 825 adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que completaron la pauta original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 11,2 meses (intervalo de entre 6,3 y 20,1 meses) después de recibir la segunda dosis. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 9,5 meses (intervalo de entre 1,5 y

10,7 meses) conforme a los datos obtenidos hasta la fecha de corte de los datos (3 de noviembre de 2022). No se identificó ninguna reacción adversa nueva de Comirnaty.

Dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19
En 5 estudios independientes sobre el uso de una dosis de refuerzo de Comirnaty en personas que habían completado la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) no se identificaron nuevos problemas de seguridad (ver sección 5.1).

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Lactantes de entre 6 y 23 meses de edad: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 6 (fase 3), 39 participantes de entre 6 y 23 meses de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos) entre 2,1 y 8,6 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,7 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de entre 6 y 23 meses de edad fueron irritabilidad (> 20 %), disminución del apetito (> 10 %) y somnolencia (> 10 %).

Niños de entre 2 y 4 años de edad: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 6 (fase 3), 124 participantes de entre 2 y 4 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos) entre 2,2 y 8,6 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,8 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de entre 2 y 4 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 30 %) y fatiga (> 20 %).

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 6 (fase 3), 113 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos) entre 2,6 y 8,5 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,6 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de entre 5 y 11 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 40 %), cefalea (> 20 %) y mialgia (> 10 %).

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (cuarta dosis)
En un subgrupo del estudio 5 (fase 2/3), 107 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 313 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 306 participantes de 56 años de edad y mayores que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos) entre 5,4 y 16,9 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,5 meses.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty

Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 12 años de edad y mayores fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 20 %), escalofríos (> 10 %) y artralgia (> 10 %).

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 6 meses de edad y mayores

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos se presentan a continuación conforme a las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 6 meses de edad y mayores

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfadenopatía[a]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema[i], prurito, urticaria, angioedema[b])
	No conocida	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad[k]
	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea; somnolencia[k]
	Poco frecuentes	Mareo[d]; letargia
	Raros	Parálisis facial periférica aguda[c]
	No conocida	Parestesia[d]; hipoestesia[d]
Trastornos cardiacos	Muy raros	Miocarditis[d]; pericarditis[d]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea[d]
	Frecuentes	Náuseas; vómitos[d]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hiperhidrosis; sudoración nocturna
	No conocida	Eritema multiforme[d]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia; mialgia
	Poco frecuentes	Dolor en la extremidad[e]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Hemorragia menstrual abundante[l]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección; dolor a la palpación en el lugar de inyección[k] fatiga; escalofríos; fiebre[f]; hinchazón en el lugar de inyección
	Frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de inyección[h]
	Poco frecuentes	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección
	No conocida	Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna[d]; hinchazón facial[g]

a. En participantes de 5 años de edad y mayores, se notificó una frecuencia más alta de linfadenopatía después de una dosis de refuerzo (≤ 2,8 %) que después de dosis primarias (≤ 0,9 %) de la vacuna.
b. La categoría de frecuencia para el angioedema fue raras.
c. Durante el periodo de seguimiento de la seguridad del ensayo clínico hasta el 14 de noviembre de 2020, cuatro participantes del grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 notificaron parálisis facial

periférica aguda. La aparición de parálisis facial tuvo lugar el día 37 después de la primera dosis (el participante no recibió la segunda dosis) y los días 3, 9 y 48 después de la segunda dosis. No se notificaron casos de parálisis facial periférica aguda en el grupo del placebo.

d. Reacción adversa determinada después de la autorización.
e. Hace referencia al brazo vacunado.
f. Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
g. Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
h. El enrojecimiento en el lugar de inyección se produjo con una frecuencia mayor (muy frecuente) en participantes de entre 6 meses y 11 años de edad.
i. La categoría de frecuencia para el exantema fue frecuentes en los participantes de entre 6 y 23 meses de edad.
j. La categoría de frecuencia para la disminución del apetito fue muy frecuentes en los participantes de entre 6 y 23 meses de edad.
k. La irritabilidad, el dolor a la palpación en el lugar de inyección y la somnolencia corresponden a participantes de entre 6 y 23 meses de edad.
l. La mayoría de los casos no parecían ser graves y eran de carácter temporal.

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis y pericarditis
El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Comirnaty es más alto en los varones jóvenes (ver sección 4.4).

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Comirnaty. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 0,265 (IC del 95 % de 0,255 a 0,275) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días tras la segunda dosis, hubo 0,56 (IC del 95 % de 0,37 a 0,74) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas.

Datos limitados indican que el riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty en niños de entre 5 y 11 años de edad parece ser menor que entre los 12 y los 17 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se dispone de datos de sobredosis de 52 participantes en estudio incluidos en el ensayo clínico que, debido a un error en la dilución, recibieron 58 microgramos de Comirnaty. Los receptores de la vacuna no comunicaron un aumento de la reactogenicidad ni de las reacciones adversas.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar las funciones vitales y un posible tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas virales, código ATC: J07BN01

Mecanismo de acción

El ARN mensajero con nucleósidos modificados presente en Comirnaty está formulado en nanopartículas lipídicas, que posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped para dirigir la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2. El ARNm codifica una proteína S anclada a la membrana y de longitud completa con dos mutaciones puntuales en la hélice central. La mutación de estos dos aminoácidos a prolina bloquea la proteína S en una conformación prefusión preferida desde el punto de vista antigénico. La vacuna genera respuestas tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular contra el antígeno de la espícula (S), que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19.

Eficacia

Comirnaty adaptada a la variante ómicron
Inmunogenicidad en lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un análisis de un subgrupo del estudio 6, 60 participantes de entre 6 meses y 4 años de edad recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos) después de recibir 3 dosis previas de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión. Los resultados incluyen los datos de inmunogenicidad de un subgrupo de comparación de participantes de entre 6 meses y 4 años de edad del estudio 3 que recibieron 3 dosis de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión.

Un mes después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis), una dosis de refuerzo con Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos) dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la variante ómicron BA.4-5 más altos (independientemente de la situación inicial respecto del SARS-CoV-2) en comparación con los títulos del grupo de comparación que recibió 3 dosis de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos) también dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la cepa de referencia similares a los títulos observados en el grupo de comparación.

En la tabla 2 se presentan los resultados de inmunogenicidad de la vacuna después de una dosis de refuerzo en participantes de entre 6 meses y 4 años de edad.

Tabla 2. Media geométrica de los títulos – subgrupo del estudio 6 – participantes con o sin evidencia de infección – entre 6 meses y 4 años de edad – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**Grupo de edad**	**Punto temporal de obtención de muestras[a]**	**Grupo de vacuna (conforme a la asignación/aleatorización)**			
			Estudio 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 microgramos Cuarta dosis y 1 mes después de la cuarta dosis		**Estudio 3 Comirnaty 3 microgramos Tercera dosis y 1 mes después de la tercera dosis**	
			n[b]	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	Entre 6 meses y 4 años	Prevacunación	54	192,5 (120,4, 307,8)	54	70,5 (51,1, 97,2)
		1 mes	58	1 695,2 (1 151,8, 2 494,9)	54	607,9 (431,1, 857,2)
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	Entre 6 meses y 4 años	Prevacunación	57	2 678,1 (1 913,0, 3 749,2)	53	776,8 (536,4, 1 125,0)
		1 mes	58	9 733,0 (7 708,2, 12 289,6)	53	9 057,3 (7 223,4, 11 356,8)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal de obtención de muestras dado.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).

Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un análisis de un subgrupo del estudio 6, 103 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían recibido previamente una pauta primaria de 2 dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Los resultados incluyen los datos de inmunogenicidad de un subgrupo de comparación de participantes de entre 5 y 11 años de edad del estudio 3 que recibieron 3 dosis de Comirnaty. En los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una cuarta dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y en los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una tercera dosis de Comirnaty, el 57,3 % y el 58,4 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

La respuesta inmunitaria 1 mes después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la variante ómicron BA.4/BA.5 generalmente similares a los títulos observados en el grupo de comparación que recibió 3 dosis de Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 también dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la cepa de referencia similares a los títulos observados en el grupo de comparación.

En la tabla 3 se presentan los resultados de inmunogenicidad de la vacuna después de una dosis de refuerzo en participantes de entre 5 y 11 años de edad.

Tabla 3. Estudio 6 – Razón de la media geométrica y media geométrica de los títulos – participantes con o sin evidencia de infección – entre 5 y 11 años de edad – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Grupo de vacuna (conforme a la asignación/aleatorización)				
		Estudio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgramos Cuarta dosis y 1 mes después de la cuarta dosis		Estudio 3 Comirnaty 10 microgramos Tercera dosis y 1 mes después de la tercera dosis		Estudio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgramos
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	GMR[d] (IC del 95 %[d])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[e]	Prevacunación	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 mes	102	2 189,9 (1 742,8, 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8, 1 651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Cepa de referencia - NT50 (título)[e]	Prevacunación	102	2 904,0 (2 372,6, 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7, 1 658,2)	-
	1 mes	102	8 245,9 (7 108,9, 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5, 8 267,8)	-

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.
a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el ensayo especificado en el punto temporal de obtención de muestras dado.

c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados del ensayo y los IC correspondientes basados en el análisis de los resultados del ensayo transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente iniciales, la situación de infección posinicial y el grupo de vacuna como covariables.
e. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).

Inmunogenicidad en participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)
En un análisis de un subgrupo del estudio 5, 105 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 297 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 286 participantes de 56 años de edad y mayores que habían recibido previamente una pauta primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. En participantes de entre 12 y 17 años de edad, de entre 18 y 55 años de edad y de 56 años de edad y mayores, el 75,2 %, el 71,7 % y el 61,5 % eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

Los análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente a la variante ómicron BA.4-5 y frente a la cepa de referencia en participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 en comparación con un subgrupo de participantes del estudio 4 que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty mostraron superioridad de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sobre Comirnaty basada en la razón de la media geométrica (GMR), no inferioridad basada en la diferencia en las tasas de respuesta serológica con respecto a la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 y no inferioridad de la respuesta inmunitaria frente a la cepa de referencia basada en la GMR (tabla 4).

Los análisis de NT50 frente a la variante ómicron BA.4/BA.5 en participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 mostraron no inferioridad de la respuesta frente a la variante ómicron BA.4-5 en los participantes de entre 18 y 55 años de edad en comparación con los participantes de 56 años de edad y mayores basada tanto en la GMR como en la diferencia en las tasas de respuesta serológica (tabla 4).

En el estudio también se evaluó el nivel de NT50 frente a la variante ómicron BA.4-5 del SARS-CoV-2 y frente a la cepa de referencia antes de la vacunación y 1 mes después de la vacunación en participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) (tabla 5).

Tabla 4. GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 y diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en el estudio 5 y Comirnaty en un subgrupo del estudio 4 – participantes con o sin evidencia de infección por el SARS-CoV-2 – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Estudio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad /≥ 56 años de edad**	**≥ 56 años de edad Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**	**GMR[c] (IC del 95 %[c])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16)[e]	2,91 (2,45, 3,44)[f]
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56)[g]
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgrupo del estudio 4 Comirnaty**		**Comparación de grupos de edad**	**Comparación de grupos de vacuna ≥ 56 años de edad**
	Entre 18 y 55 años de edad		**56 años de edad y mayores**		**56 años de edad y mayores**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad/≥ 56 años de edad**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC del 95 %[j])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**	**Diferencia[k] (IC del 95 %[l])**
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	–3,03 (–9,68, 3,63)[m]	26,77 (19,59, 33,95)[n]

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Nota: Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al momento inicial. Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera respuesta serológica un resultado del ensayo posterior a la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.

b. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.

c. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados y los IC correspondientes basados en el análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los términos del título inicial de anticuerpos neutralizantes (escala logarítmica) y del grupo de vacuna o del grupo de edad.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).
e. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67.
f. Se declara superioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 1.
g. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR es mayor de 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
h. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el análisis especificado en el punto temporal previo a la vacunación y en el punto temporal para la recogida de muestras dado. Este valor es el denominador para el cálculo del porcentaje.
i. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
j. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
k. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
l. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por la categoría del título inicial de anticuerpos neutralizantes (< mediana, ≥ mediana) para la diferencia en las proporciones. La mediana de los títulos iniciales de anticuerpos neutralizantes se calculó en función de los datos agrupados de dos grupos de comparación.
m. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –10 %.
n. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica es > –5 %.

Tabla 5. Media geométrica de los títulos – subgrupos de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 del estudio 5 – antes y 1 mes después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) – participantes de 12 años de edad y mayores – con o sin evidencia de infección – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras[a]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Entre 12 y 17 años de edad		Entre 18 y 55 años de edad		56 años de edad y mayores	
		n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])	n[b]	GMT[c] (IC del 95 %[c])
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título)[d]	Prevacunación	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 mes	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Cepa de referencia - NT50 (título)[d]	Prevacunación	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 mes	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.
a. Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
b n = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal para la recogida de muestras dado.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0,5 × LLOQ.
d. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4-5).

Comirnaty
El estudio 2 es un estudio de fase 1/2/3, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento para el observador, de selección de vacuna candidata, de búsqueda de dosis y de eficacia en participantes de 12 años de edad y mayores. La aleatorización se estratificó en función de la edad: de 12 a 15 años de edad, de 16 a 55 años de edad o de 56 años de edad y mayores, con un mínimo del 40 % de participantes en el grupo ≥ 56 años. En el estudio se excluyó a los participantes inmunocomprometidos y a aquellos que tenían un diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19. Se incluyó a participantes con enfermedad estable preexistente, definida como enfermedad que no requirió un cambio importante del tratamiento ni hospitalización por agravamiento de la enfermedad en las 6 semanas previas a la inclusión, así como a participantes con infección estable conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB).

Eficacia en participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis
En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 44 000 participantes para recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 aprobada inicialmente o del placebo. Los análisis de la eficacia incluyeron a participantes que recibieron su segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera dosis. La mayoría (93,1 %) de los receptores de la vacuna recibió la segunda dosis entre 19 días y 23 días después de la primera dosis. Está previsto realizar un seguimiento de los participantes durante un máximo de 24 meses después de la segunda dosis, para efectuar evaluaciones de la seguridad y eficacia frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 14 días antes y después de la administración de una vacuna antigripal para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 60 días antes o después de recibir hemoderivados/productos plasmáticos o inmunoglobulinas hasta la conclusión del estudio para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19.

La población para el análisis del criterio principal de valoración de la eficacia incluyó a 36 621 participantes de 12 años de edad y mayores (18 242 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 18 379 en el grupo del placebo) sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis. Además, 134 participantes tenían entre 16 y 17 años de edad (66 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 68 en el grupo del placebo) y 1 616 participantes tenían 75 años de edad o más (804 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 812 en el grupo del placebo).

En el momento del análisis del criterio principal de valoración de la eficacia, los participantes habían sido objeto de seguimiento en busca de la aparición de COVID-19 sintomática durante un total de 2 214 personas-años para la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y durante un total de 2 222 personas-años en el grupo del placebo.

No se observaron diferencias clínicas significativas en la eficacia global de la vacuna en participantes que presentaban riesgo de COVID-19 grave, incluidos aquellos con 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave (p. ej., asma, índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m^2, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

La información sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 18 198 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)[e]**
Todos los participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
De 16 a 64 años	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 años o más	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
De 65 a 74 años	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 años y mayores	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (–13,1; 100,0)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19. (*Definición de caso: [al menos 1 de] fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la última dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia. El IC no está ajustado en función de la multiplicidad.

La eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 % del 89,6 % al 97,6 %) en los participantes de 16 años de edad y mayores con o sin signos de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis de subgrupos del criterio principal de valoración de la eficacia mostraron estimaciones puntuales de la eficacia similares entre sexos, grupos étnicos y los participantes con enfermedades concomitantes asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Se realizaron análisis actualizados de eficacia con los casos adicionales de COVID-19 confirmados recogidos durante la fase de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento, que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población evaluable en cuanto a la eficacia.

La información actualizada sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 7.

Tabla 7. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2* antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) durante el período de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N[a] = 20 998 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])
Todos los participantes[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años o más	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
De 65 a 74 años	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 años y mayores	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
f. Se incluyen los casos confirmados en participantes de entre 12 y 15 años de edad: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

En el análisis actualizado de la eficacia, la eficacia de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 91,1 % (IC del 95 % del 88,8 % al 93,0 %) durante el periodo en el que las variantes de Wuhan/silvestre y alfa eran las cepas circulantes predominantes en los participantes de la población evaluable en cuanto a la eficacia con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Además, los análisis actualizados de la eficacia por subgrupo mostraron estimaciones puntuales similares de la eficacia en los distintos sexos, grupos étnicos, regiones geográficas y participantes con enfermedades concomitantes y obesidad asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave.

Eficacia frente a la COVID-19 grave
Los análisis actualizados de la eficacia de los criterios de valoración secundarios de la eficacia respaldaron el beneficio de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 en la prevención de la COVID-19 grave.

A fecha de 13 de marzo de 2021, solo se presenta la eficacia de la vacuna frente a la COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 (tabla 8), ya que el número de casos de COVID-19 en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar en los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 tanto en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 como en el grupo del placebo.

Tabla 8. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 conforme a la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos* después de la primera dosis o a partir de 7 días después de la segunda dosis en el seguimiento controlado con placebo

	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])	**Placebo casos n1[a] Tiempo de vigilancia (n2[b])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[c])**
Después de la primera dosis[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 días después de la segunda dosis[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas eran: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de pérdida del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* La FDA define COVID-19 grave como COVID-19 confirmada y presencia de al menos uno de los siguientes acontecimientos:

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardiaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno ≤ 93 % en el aire ambiente al nivel del mar, o cociente entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno < 300 mm Hg).
- Insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación con membrana extracorpórea [OMEC]).
- Evidencia de choque cardiocirculatorio (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mm Hg o necesidad de vasopresores).
- Disfunción renal, hepática o neurológica aguda grave.
- Ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- Muerte.

a. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
b. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
c. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
d. Eficacia evaluada en toda la población evaluable en cuanto a la eficacia disponible que recibió la primera dosis (población por intención de tratar modificada) que incluía a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio.
e. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es desde la primera dosis hasta el final del período de vigilancia.
f. Eficacia evaluada en la población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) que incluía a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio conforme a la aleatorización dentro del plazo predefinido y que no presentaban ninguna desviación importante del protocolo conforme al criterio del médico.
g. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

Eficacia e inmunogenicidad en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis
En un análisis inicial del estudio 2 en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (lo que representa una mediana de duración del seguimiento de > 2 meses después de la segunda dosis) sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 005 participantes que recibieron la vacuna y hubo

16 casos en los 978 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 75,3 al 100,0). En participantes con o sin evidencia de infección previa no hubo ningún caso en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 18 casos en los 1 110 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 78,1 al 100,0).

Se realizaron análisis de eficacia actualizados con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia actualizado del estudio 2 en adolescentes de 12 a 15 años de edad sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1 057 participantes que recibieron la vacuna y hubo 28 casos en los 1 030 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 86,8 al 100,0) durante el periodo en el que la variante alfa era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 0 casos en los 1 119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 30 casos en los 1 109 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 87,5 al 100,0).

En el estudio 2, se realizó un análisis de los títulos de neutralización del SARS-CoV-2 un mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis comparando la respuesta en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (n = 190) con la respuesta en participantes de entre 16 y 25 años de edad (n = 170).

La razón de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) de los títulos entre el grupo de entre 12 y 15 años de edad y el grupo de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,76, con un IC del 95 % bilateral de entre 1,47 y 2,10. Por consiguiente, se cumplió el criterio de no inferioridad de 1,5 veces, ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) fue > 0,67.

Eficacia e inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de 2 dosis
El estudio 3 es un estudio de fase 1/2/3 que consta de una parte de búsqueda de dosis de la vacuna sin enmascaramiento (fase 1) y de una parte de eficacia multicéntrica, multinacional, aleatorizada, controlada con un placebo salino y con enmascaramiento para el observador (fase 2/3) en el que se ha incluido a participantes de entre 5 y 11 años de edad. La mayoría (94,4 %) de los receptores de la vacuna aleatorizados recibieron la segunda dosis entre 19 y 23 días después de la primera dosis.

En la tabla 9 se presentan los resultados descriptivos de la eficacia de la vacuna en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2. No se observaron casos de COVID-19 ni en el grupo de la vacuna ni en el grupo del placebo en participantes con evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Tabla 9. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis: sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Fase 2/3 – Población de niños de entre 5 y 11 años de edad evaluable en cuanto a la eficacia

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 10 µg/dosis Nª = 1 305 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])	**Placebo Nª = 663 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)**
Niños de entre 5 y 11 años de edad	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7, 98,3)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas incluían: fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN] [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del periodo de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

Se realizaron análisis de eficacia basados en hipótesis preespecificadas con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la segunda dosis en la población de análisis de la eficacia.

En el análisis de eficacia del estudio 3 en niños de 5 a 11 años de edad sin evidencia de infección previa, hubo 10 casos en los 2 703 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 348 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 88,2 % (intervalo de confianza del 95 % del 76,2 al 94,7) durante el periodo en el que la variante delta era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 12 casos en los 3 018 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1 511 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 85,7 % (intervalo de confianza del 95 % del 72,4 al 93,2).

En el estudio 3, un análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes demostró la eficacia mediante inmunogenicidad puente de las respuestas inmunitarias al comparar niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) de la parte de fase 2/3 del estudio 3 con participantes de entre 16 y 25 años de edad de la parte de fase 2/3 del estudio 2 que no tenían evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, ya que se cumplieron los criterios preespecificados de inmunogenicidad puente para la razón de la media geométrica (GMR) y la diferencia de respuesta serológica, definida la respuesta serológica como la consecución de una elevación de al menos 4 veces del NT50 frente al SARS-CoV-2 con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis).

La GMR del NT50 frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) en comparación con el valor en adultos jóvenes de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,04 (IC del 95 % bilateral: 0,93, 1,18). Entre los participantes sin evidencia previa de infección por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, el 99,2 % de los niños de entre 5 y 11 años de edad y el 99,2 % de los participantes de entre 16 y 25 años de edad presentaban una respuesta serológica 1 mes después de la segunda dosis. La diferencia en las proporciones de pacientes que presentaban una respuesta serológica entre los dos grupos de edad (niños y adultos jóvenes) fue del 0,0 % (IC del 95 % bilateral: –2,0 %, 2,2 %). Esta información se presenta en la tabla 10.

Tabla 10. Resumen de la razón de la media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 % y de la diferencia de los porcentajes de participantes con respuesta serológica – Comparación de niños de entre 5 y 11 años de edad (estudio 3) y participantes de entre 16 y 25 años de edad (estudio 2) – Participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la segunda dosis – Subgrupo de inmunogenicidad puente – Fase 2/3 – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

		Vacuna de ARNm frente a COVID-19			
		10 µg/dosis Entre 5 y 11 años Nª = 264	**30 µg/dosis Entre 16 y 25 años Nª = 253**	**Entre 5 y 11 años/ entre 16 y 25 años**	
	Punto temporal[b]	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**GMR[d] (IC del 95 %[d])**	**Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[e] (S/N)**
Media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f] (GMT[c])	1 mes después de la segunda dosis	1 197,6 (1 106,1, 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5, 1 257,2)	1,04 (0,93, 1,18)	S
	Punto temporal[b]	**n[g] (%) (IC del 95 %[h])**	**n[g] (%) (IC del 95 %[h])**	**Diferencia (%)[i] (IC del 95 %[j])**	**Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido[k] (S/N)**
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[f]	1 mes después de la segunda dosis	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (–2,0, 2,2)	S

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos.

Nota: Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (extracción de la muestra de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita de la primera dosis y 1 mes después de la segunda dosis, sin detección del SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal]) en las visitas de la primera y de la segunda dosis y con un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada con extracción de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

Nota: La respuesta serológica se define como la consecución de una elevación ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis). Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera una respuesta serológica un resultado del análisis tras la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. N = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis antes de la vacunación y 1 mes después de la segunda dosis. Estos valores también son los denominadores utilizados en los cálculos del porcentaje de las tasas de respuesta serológica.
b. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
e. Se declara inmunogenicidad puente basada en la GMT si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la GMR es superior a 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
f. El NT50 frente al SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.
g. n = número de participantes con respuesta serológica basada en el NT50 1 mes después de la segunda dosis.
h. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
i. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad).
j. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
k. Se declara inmunogenicidad puente basada en la tasa de respuesta serológica si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en la respuesta serológica es superior a –10,0 %.

Inmunogenicidad en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad): después de la dosis de refuerzo

Se administró una dosis de refuerzo de Comirnaty a 401 participantes seleccionados aleatoriamente en el estudio 3. La eficacia de una dosis de refuerzo en niños de entre 5 y 11 años de edad se deduce a partir de la inmunogenicidad. La inmunogenicidad en este caso se evaluó mediante el NT50 frente a la cepa de referencia del SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Los análisis del NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con los valores antes de la dosis de refuerzo demostraron un aumento sustancial de las GMT en niños de entre 5 y 11 años de edad que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis y de la dosis de refuerzo. Este análisis se resume en la tabla 11.

Tabla 11. Resumen de la media geométrica de los títulos – NT50 – Participantes sin evidencia de infección – Fase 2/3 – Conjunto de análisis de la inmunogenicidad – Entre 5 y 11 años de edad – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

	Punto temporal de obtención de muestras[a]		
Ensayo	**1 mes después de la dosis de refuerzo (n^b = 67) GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la segunda dosis (n^b = 96) GMT[c] (IC del 95 %[c])**	**1 mes después de la dosis de refuerzo/ 1 mes después de la segunda dosis GMR[d] (IC del 95 %[d])**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.
a. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
b. n = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados.
c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.

d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (1 mes después de la dosis de refuerzo menos 1 mes después de la segunda dosis) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).

Eficacia e inmunogenicidad de una pauta primaria de 3 dosis en lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad

El análisis de la eficacia del estudio 3 se realizó en la población combinada de participantes de entre 6 meses y 4 años de edad basado en casos confirmados entre 873 participantes en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 381 participantes en el grupo del placebo (razón de aleatorización de 2:1) que recibieron las 3 dosis de la intervención del estudio durante el periodo de seguimiento con enmascaramiento cuando la variante ómicron del SARS-CoV-2 (BA.2) era la variante predominante en circulación (fecha de corte de los datos de 17 de junio de 2022).

Los resultados de eficacia de la vacuna después de la tercera dosis en participantes de entre 6 meses y 4 años de edad se presentan en la tabla 12.

Tabla 12. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la tercera dosis –Periodo de seguimiento con enmascaramiento – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la tercera dosis – Fase 2/3 – Entre 6 meses y 4 años de edad – Población evaluable en cuanto a la eficacia (tercera dosis)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la tercera dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	**Vacuna de ARNm frente a COVID-19 3 µg/dosis Nª = 873 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Placebo Nª = 381 casos n1[b] Tiempo de vigilancia[c] (n2[d])**	**Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %[e])**
De 6 meses a 4 años[e]	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8, 87,6)
De 2 a 4 años	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6, 89,4)
De 6 a 23 meses	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7, 94,7)

Abreviaturas: SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

* Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la tercera dosis) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en las visitas de la primera dosis, 1 mes después de la segunda dosis [si está disponible] y la tercera dosis [si está disponible] y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas del estudio de la primera, la segunda y la tercera dosis y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN [hisopo nasal] en cualquier visita no programada antes de 7 días después de recibir la tercera dosis) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.
b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
c. Tiempo de vigilancia total en 1 000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la tercera dosis hasta el final del periodo de vigilancia.
d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
e. El intervalo de confianza (IC) bilateral del 95 % de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.

La eficacia de la vacuna en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar a la observada en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2.

Se cumplieron los criterios de COVID-19 grave (descritos en el protocolo, basados en la definición de la FDA y modificados para niños) en 12 casos (8 con la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 4 con el placebo) entre los participantes de entre 6 meses y 4 años de edad. Entre los participantes de entre 6 y 23 meses de edad, se cumplieron los criterios de COVID-19 grave en 3 casos (2 con la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 1 con el placebo).

Se han realizado análisis de inmunogenicidad en el subgrupo de inmunogenicidad puente de 82 participantes del estudio 3 de entre 6 y 23 meses de edad y 143 participantes del estudio 3 de entre 2 y 4 años de edad sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la tercera dosis basados en una fecha de corte de los datos de 29 de abril de 2022.

Se compararon los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 entre un subgrupo de inmunogenicidad de participantes de fase 2/3 de entre 6 y 23 meses de edad y de entre 2 y 4 años de edad del estudio 3 1 mes después de la pauta primaria de tres dosis y un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes de fase 2/3 del estudio 2 de entre 16 y 25 años de edad 1 mes después de la pauta primaria de dos dosis, utilizando un ensayo de microneutralización frente a la cepa de referencia (USA_WA1/2020).

Los análisis principales de inmunogenicidad puente compararon la media geométrica de los títulos (utilizando una razón de la media geométrica [GMR]) y las tasas de respuesta serológica (definida como la consecución de al menos un aumento por un factor de cuatro en el NT50 frente al SARS-CoV-2 con respecto a antes de la primera dosis) en la población evaluable en cuanto a inmunogenicidad de participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la tercera dosis en participantes de entre 6 y 23 meses de edad y de entre 2 y 4 años de edad y hasta 1 mes después de la segunda dosis en participantes de entre 16 y 25 años de edad. Se cumplieron los criterios preespecificados de inmunogenicidad puente para la GMR y para la diferencia en la respuesta serológica en ambos grupos de edad (tabla 13).

Tabla 13. GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 y diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación – Subgrupo de inmunogenicidad puente – Participantes de entre 6 meses y 4 años de edad (estudio 3) 1 mes después de la tercera dosis y participantes de entre 16 y 25 años de edad (estudio 2) 1 mes después de la segunda dosis – Sin evidencia de infección por el SARS-CoV-2 – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad puente

GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación							
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)[e]							
Edad	**N[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b]) (1 mes después de la tercera dosis)**	**Edad**	**N[a]**	**GMT[b] (IC del 95 %[b]) (1 mes después de la segunda dosis)**	**Edad**	**GMR[c,d] (IC del 95 %)**
De 2 a 4 años	143	1 535,2 (1 388,2, 1 697,8)	De 16 a 25 años	170	1 180,0 (1 066,6, 1 305,4)	De 2 a 4 años/De 16 a 25 años	1,30 (1,13, 1,50)
De 6 a 23 meses	82	1 406,5 (1 211,3, 1 633,1)	De 16 a 25 años	170	1 180,0 (1 066,6, 1 305,4)	De 6 a 23 meses/De 16 a 25 años	1,19 (1,00, 1,42)
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación							
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)[e]							
Edad	**N[a]**	**n[f] (%) (IC del 95 %[g]) (1 mes después de la tercera dosis)**	**Edad**	**N[a]**	**n[f] (%) (IC del 95 %[g]) (1 mes después de la segunda dosis)**	**Edad**	**Porcentaje de diferencia en las tasas de respuesta serológica[h] (IC del 95 %[i])[j]**
De 2 a 4 años	141	141(100,0) (97,4, 100,0)	De 16 a 25 años	170	168 (98,8) (95,8, 99,9)	De 2 a 4 años/De 16 a 25 años	1,2 (1,5, 4,2)
De 6 a 23 meses	80	80 (100,0) (95,5, 100,0)	De 16 a 25 años	170	168 (98,8) (95,8, 99,9)	De 6 a 23 meses/De 16 a 25 años	1,2 (3,4, 4,2)

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

Nota: Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (extracción de la muestra de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis [estudio 2] o 1 mes después de la tercera dosis [estudio 3]) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en las visitas de la primera dosis, de la tercera dosis [estudio 3] y 1 mes después de la segunda dosis [estudio 2] o 1 mes después de la tercera dosis [estudio 3], sin detección del SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas del estudio de la primera, de la segunda y de la tercera dosis [estudio 3] y con un resultado negativo mediante TAAN [hisopo nasal] en cualquier visita no programada con extracción de sangre hasta 1 mes después de la segunda dosis [estudio 2] o 1 mes después de la tercera dosis [estudio 3]) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

Nota: La respuesta serológica se define como la consecución de una elevación ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis). Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera una respuesta serológica un resultado del análisis tras la vacunación ≥ 4 × LLOQ.

a. N = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados para las GMT y número de participantes

con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado en el momento inicial y a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados para las tasas de respuesta serológica.

b. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en 0,5 × LLOQ.
c. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (grupo de menor edad menos grupo de entre 16 y 25 años de edad) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
d. Para cada grupo de menor edad (de 2 a 4 años, de 6 a 23 meses), se declara inmunogenicidad puente basada en la GMR si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la razón GMR es superior a 0,67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0,8.
e. El NT50 frente al SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.
f. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados.
g. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
h. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (grupo de menor edad menos grupo de entre 16 y 25 años de edad).
i. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
j. Para cada grupo de menor edad (de 2 a 4 años, de 6 a 23 meses), se declara inmunogenicidad puente basada en la tasa de respuesta serológica si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la diferencia de las proporciones es superior a –10,0 % siempre que se cumplan los criterios de inmunogenicidad puente basados en la GMR.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Comirnaty en la población pediátrica en la prevención de COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Toxicidad general

Las ratas que recibieron Comirnaty por vía intramuscular (recibieron 3 dosis humanas completas una vez por semana, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal) mostraron cierto grado de edema y eritema en el lugar de inyección y un aumento del número de leucocitos (incluidos basófilos y eosinófilos) compatibles con una respuesta inflamatoria, así como vacuolización de los hepatocitos portales sin signos de lesión hepática. Todos los efectos fueron reversibles.

Genotoxicidad/carcinogenicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad. No se prevé que los componentes de la vacuna (lípidos y ARNm) tengan potencial genotóxico.

Toxicidad para la reproducción

Se investigó la toxicidad para la reproducción y el desarrollo en ratas en un estudio combinado de toxicidad para el desarrollo y fertilidad en el que se administró Comirnaty por vía intramuscular a ratas hembra antes del apareamiento y durante la gestación (recibieron 4 dosis humanas completas, que generaron niveles relativamente más altos en las ratas debido a las diferencias en el peso corporal, entre el día 21 antes del apareamiento y el día 20 de gestación). Se produjeron respuestas de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en las madres desde antes del apareamiento hasta el final del estudio el día 21 después del parto, así como en los fetos y las crías. No se observaron efectos relacionados con la vacuna en la fertilidad femenina, la gestación ni el desarrollo embriofetal o de las crías. No se dispone de datos de Comirnaty en relación con la transferencia placentaria de la vacuna o la excreción de la vacuna en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterol
Trometamol
Hidrocloruro de trometamol
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C.
La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

18 meses si se conserva a entre -90 °C y -60 °C.
Dentro del periodo de validez de 18 meses, los viales descongelados (previamente congelados) se pueden conservar a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas.

Procedimiento de descongelación
Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados)
10 semanas de conservación y transporte a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 18 meses.

- Al pasar la vacuna a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, se debe anotar la fecha de caducidad actualizada en el embalaje exterior y la vacuna se debe usar o desechar antes de la fecha de caducidad actualizada. Se debe tachar la fecha de caducidad original.
- Si la vacuna se recibe a entre 2 °C y 8 °C, se debe conservar a entre 2 °C y 8 °C. Se debe haber actualizado la fecha de caducidad indicada en el embalaje exterior para reflejar la fecha de caducidad en condiciones de refrigeración y se debe haber tachado la fecha de caducidad

original.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.
Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar.

Manejo de las desviaciones de la temperatura durante la conservación en condiciones de refrigeración

- Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre –2 °C y 2 °C, y dentro del periodo de validez de 10 semanas entre 2 °C y 8 °C.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C, incluidas hasta 12 horas después de la primera punción.

Esta información tiene por finalidad guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

Medicamento diluido

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 12 horas a entre 2 °C y 30 °C tras la dilución con una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %), que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Durante la conservación, reduzca al mínimo la exposición a la luz ambiente y evite la exposición directa a la luz del sol y a la luz ultravioleta.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,48 ml de concentrado para dispersión en un vial multidosis transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color amarillo con un precinto de aluminio. Cada vial contiene 3 dosis, ver sección 6.6.

Tamaño del envase: 10 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty KP.2 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color amarillo** y que el **nombre del producto es Comirnaty KP.2 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable** (lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad).

- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta o una cápsula de cierre de un color diferente, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 2 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Dilución

- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.
- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con **1,1 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)**, utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.
- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 1,1 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Los viales diluidos se deben marcar con la **fecha y hora de eliminación** apropiadas.
- **Tras la dilución**, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de **12 horas**.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

Preparación de dosis de 0,3 ml

- Tras la dilución, el vial contiene 1,58 ml a partir de los cuales se pueden extraer **3 dosis** de **0,3 ml**.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga **0,3 ml** de Comirnaty KP.2 para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Se pueden utilizar **jeringas y agujas convencionales** para extraer 3 dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener **0,3 ml** de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de **0,3 ml**, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/042

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/diciembre/2020
Fecha de la última renovación: 10/octubre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes de los principios activos biológicos

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Alemania

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlanda

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burtt Road
Andover, MA 01810
Estados Unidos

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

- **Liberación oficial de los lotes**

De conformidad con el Artículo 114 de la Directiva 2001/83/CE modificada, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN (10 viales)
ETIQUETA DE LA CAJA (195 viales)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY 30 microgramos/dosis dispersión inyectable
adultos y adolescentes a partir de 12 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
tozinamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Viales monodosis
Cada vial contiene 1 dosis de 0,3 ml.

Viales multidosis
Cada vial contiene 6 dosis de 0,3 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión inyectable

Viales monodosis
10 viales monodosis

Viales multidosis
10 viales multidosis
195 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular.
No diluir antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)
Fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C: ……..
(Máximo 10 semanas. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras la recepción. No volver a congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Viales multidosis
Tras la primera punción, conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de 12 horas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viales monodosis
EU/1/20/1528/013

Viales multidosis
EU/1/20/1528/002 10 viales multidosis
EU/1/20/1528/003 195 viales multidosis

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY 30 µg inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
tozinamerán
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No diluir

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Viales monodosis
1 dosis

Viales multidosis
6 dosis de 30 µg

6. OTROS

Viales multidosis
Hora de eliminación:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN (10 viales)
ETIQUETA DE LA CAJA (195 viales)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
niños de entre 5 y 11 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
tozinamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Tras la dilución, cada vial contiene 10 dosis de 0,2 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para dispersión inyectable
10 viales multidosis
195 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular tras dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

Antes de usar, diluir cada vial con 1,3 ml de solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)
Fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C: ……..
(Máximo 10 semanas. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción. No volver a congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Tras la dilución, conservar a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/004 10 viales multidosis
EU/1/20/1528/005 195 viales multidosis

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY 10 µg concentrado estéril
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
tozinamerán
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 dosis de 10 µg tras la dilución

6. OTROS

Hora de eliminación:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
niños de entre 6 meses y 4 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
tozinamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Tras la dilución, cada vial contiene 10 dosis de 0,2 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para dispersión inyectable
10 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular tras dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

Antes de usar, diluir cada vial con 2,2 ml de solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)
Fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C: ……..
(Máximo 10 semanas. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción. No volver a congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Tras la dilución, conservar a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY 3 µg concentrado estéril
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
tozinamerán
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 dosis de 3 µg tras la dilución

6. OTROS

Hora de eliminación:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN (10 viales)
ETIQUETA DE LA CAJA (195 viales)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable
adultos y adolescentes a partir de 12 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
tozinamerán/famtozinamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una dosis contiene 15 microgramos de tozinamerán y 15 microgramos de famtozinamerán.

Viales monodosis
Cada vial contiene 1 dosis de 0,3 ml.

Viales multidosis
Cada vial contiene 6 dosis de 0,3 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión inyectable

Viales monodosis
10 viales monodosis

Viales multidosis
10 viales multidosis
195 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular.
No diluir antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)
Fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C: ……..
(Máximo 10 semanas. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras la recepción. No volver a congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Viales multidosis
Tras la primera punción, conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de 12 horas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viales monodosis
EU/1/20/1528/014

Viales multidosis
EU/1/20/1528/008 10 viales multidosis
EU/1/20/1528/009 195 viales multidosis

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 15/15 µg inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
tozinamerán/famtozinamerán
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No diluir

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Viales monodosis
1 dosis

Viales multidosis
6 dosis de 15/15 µg

6. OTROS

Viales multidosis
Hora de eliminación:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN (10 viales)
ETIQUETA DE LA CAJA (195 viales)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable
niños de entre 5 y 11 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
tozinamerán/famtozinamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Tras la dilución, cada vial contiene 10 dosis de 0,2 ml.
Una dosis contiene 5 microgramos de tozinamerán y 5 microgramos de famtozinamerán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para dispersión inyectable
10 viales multidosis
195 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular tras dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

Antes de usar, diluir cada vial con 1,3 ml de solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)
Fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C: ……..
(Máximo 10 semanas. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción. No volver a congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Tras la dilución, conservar a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/011 10 viales multidosis
EU/1/20/1528/012 195 viales multidosis

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 5/5 µg concentrado estéril
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
tozinamerán/famtozinamerán
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 dosis de 5/5 µg tras la dilución

6. OTROS

Hora de eliminación:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis dispersión inyectable
niños de entre 5 y 11 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
tozinamerán/famtozinamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una dosis contiene 5 microgramos de tozinamerán y 5 microgramos de famtozinamerán.

Viales monodosis
Cada vial contiene 1 dosis de 0,3 ml.

Viales multidosis
Cada vial contiene 6 dosis de 0,3 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión inyectable

Viales monodosis
10 viales monodosis

Viales multidosis
10 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular.
No diluir antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)
Fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C: ……..
(Máximo 10 semanas. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras la recepción. No volver a congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Viales multidosis
Tras la primera punción, conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de 12 horas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viales monodosis
EU/1/20/1528/015

Viales multidosis
EU/1/20/1528/016

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 5/5 µg inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
tozinamerán/famtozinamerán
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No diluir

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Viales monodosis
1 dosis

Viales multidosis
6 dosis de 5/5 µg

6. OTROS

Viales multidosis
Hora de eliminación:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable
niños de entre 6 meses y 4 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
tozinamerán/famtozinamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Tras la dilución, cada vial contiene 10 dosis de 0,2 ml.
Una dosis contiene 1,5 microgramos de tozinamerán y 1,5 microgramos de famtozinamerán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para dispersión inyectable
10 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular tras dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

Antes de usar, diluir cada vial con 2,2 ml de solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)
Fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C: ……..
(Máximo 10 semanas. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción. No volver a congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Tras la dilución, conservar a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/017

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 1**,**5/1**,**5 µg concentrado estéril
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
tozinamerán/famtozinamerán
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 dosis de 1,5/1,5 µg tras la dilución

6. OTROS

Hora de eliminación:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN (10 viales)
ETIQUETA DE LA CAJA (195 viales)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable
adultos y adolescentes a partir de 12 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
raxtozinamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una dosis contiene 30 microgramos de raxtozinamerán.

Viales monodosis
Cada vial contiene 1 dosis de 0,3 ml.

Viales multidosis
Cada vial contiene 6 dosis de 0,3 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión inyectable

Viales monodosis
10 viales monodosis

Viales multidosis
10 viales multidosis
195 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular.
No diluir antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)
Fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C: ……..
(Máximo 10 semanas. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras la recepción. No volver a congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Viales multidosis
Tras la primera punción, conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de 12 horas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viales monodosis
EU/1/20/1528/018

Viales multidosis
EU/1/20/1528/019 10 viales multidosis
EU/1/20/1528/020 195 viales multidosis

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 µg inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
raxtozinamerán
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No diluir

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Viales monodosis
1 dosis

Viales multidosis
6 dosis de 30 µg

6. OTROS

Viales multidosis
Hora de eliminación:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN (jeringa precargada de plástico)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en jeringa precargada
adultos y adolescentes a partir de 12 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
raxtozinamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 1 dosis de 0,3 ml. Una dosis contiene 30 microgramos de raxtozinamerán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión inyectable

10 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Un solo uso

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)
Fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C: ……..
(Máximo 10 semanas. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras la recepción. No volver a congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/025

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA (jeringa precargada de plástico)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 µg inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
raxtozinamerán
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN (jeringa precargada de vidrio)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en jeringa precargada
adultos y adolescentes a partir de 12 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
raxtozinamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 1 dosis de 0,3 ml. Una dosis contiene 30 microgramos de raxtozinamerán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión inyectable

10 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Un solo uso

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre 2 °C y 8 °C)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/027

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA (jeringa precargada de vidrio)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 µg inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
raxtozinamerán
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (entre 2 °C y 8 °C)

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable niños de entre 5 y 11 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
raxtozinamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Tras la dilución, cada vial contiene 10 dosis de 0,2 ml.
Una dosis contiene 10 microgramos de raxtozinamerán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para dispersión inyectable
10 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular tras dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

Antes de usar, diluir cada vial con 1,3 ml de solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)
Fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C: ……..
(Máximo 10 semanas. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción. No volver a congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Tras la dilución, conservar a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/021

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 µg concentrado estéril
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
raxtozinamerán
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 dosis de 10 µg tras la dilución

6. OTROS

Hora de eliminación:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis dispersión inyectable
niños de entre 5 y 11 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
raxtozinamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una dosis contiene 10 microgramos de raxtozinamerán.

Viales monodosis
Cada vial contiene 1 dosis de 0,3 ml.

Viales multidosis
Cada vial contiene 6 dosis de 0,3 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión inyectable

Viales monodosis
10 viales monodosis

Viales multidosis
10 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular.
No diluir antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)
Fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C: ……..
(Máximo 10 semanas. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras la recepción. No volver a congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Viales multidosis
Tras la primera punción, conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de 12 horas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viales monodosis
EU/1/20/1528/022

Viales multidosis
EU/1/20/1528/023

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 µg inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
raxtozinamerán
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No diluir

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Viales monodosis
1 dosis

Viales multidosis
6 dosis de 10 µg

6. OTROS

Viales multidosis
Hora de eliminación:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
niños de entre 6 meses y 4 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
raxtozinamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Tras la dilución, cada vial contiene **10** dosis de **0,2 ml**.
Una dosis contiene 3 microgramos de raxtozinamerán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para dispersión inyectable
10 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular tras dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

Antes de usar, diluir cada vial con **2,2 ml** de solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)
Fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C: ……..
(Máximo 10 semanas. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción. No volver a congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Tras la dilución, conservar a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/024

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 µg concentrado estéril
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
raxtozinamerán
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 dosis **de 0,2 ml** tras la dilución

6. OTROS

Hora de eliminación:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
niños de entre 6 meses y 4 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
raxtozinamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Tras la dilución, cada vial contiene **3** dosis de **0,3 ml**.
Una dosis contiene 3 microgramos de raxtozinamerán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para dispersión inyectable
10 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular tras dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

Antes de usar, diluir cada vial con**1,1 ml** de solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)
Fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C: ……..
(Máximo 10 semanas. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción. No volver a congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Tras la dilución, conservar a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/026

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 µg concentrado estéril
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
raxtozinamerán
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3 dosis **de 0,3 ml** tras la dilución

6. OTROS

Hora de eliminación:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN (10 viales)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY JN.1 30 microgramos/dosis dispersión inyectable
adultos y adolescentes a partir de 12 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
bretovamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una dosis contiene 30 microgramos de bretovamerán.

Viales monodosis
Cada vial contiene 1 dosis de 0,3 ml.

Viales multidosis
Cada vial contiene 6 dosis de 0,3 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión inyectable

Viales monodosis
10 viales monodosis

Viales multidosis
10 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular.
No diluir antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)
Fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C: ……..
(Máximo 10 semanas. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras la recepción. No volver a congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Viales multidosis
Tras la primera punción, conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de 12 horas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viales monodosis
EU/1/20/1528/028

Viales multidosis
EU/1/20/1528/029

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY JN.1 30 µg inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
bretovamerán
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No diluir

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Viales monodosis
1 dosis

Viales multidosis
6 dosis de 30 µg

6. OTROS

Viales multidosis
Hora de eliminación:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN (jeringa precargada de plástico)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY JN.1 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en jeringa precargada
adultos y adolescentes a partir de 12 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
bretovamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 1 dosis de 0,3 ml. Una dosis contiene 30 microgramos de bretovamerán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión inyectable

10 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Un solo uso

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)
Fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C: ……..
(Máximo 10 semanas. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras la recepción. No volver a congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/031

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA (jeringa precargada de plástico)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY JN.1 30 µg inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
bretovamerán
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN (jeringa precargada de vidrio)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY JN.1 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en jeringa precargada
adultos y adolescentes a partir de 12 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
bretovamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 1 dosis de 0,3 ml. Una dosis contiene 30 microgramos de bretovamerán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión inyectable

10 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Un solo uso

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre 2 °C y 8 °C)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/030

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA (jeringa precargada de vidrio)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY JN.1 30 µg inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
bretovamerán
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (entre 2 °C y 8 °C)

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY JN.1 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
niños de entre 5 y 11 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
bretovamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Tras la dilución, cada vial contiene 10 dosis de 0,2 ml.
Una dosis contiene 10 microgramos de bretovamerán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para dispersión inyectable
10 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular tras dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

Antes de usar, diluir cada vial con 1,3 ml de solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)
Fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C: ……..
(Máximo 10 semanas. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción. No volver a congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Tras la dilución, conservar a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/034

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY JN.1 10 µg concentrado estéril
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
bretovamerán
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 dosis de 10 µg tras la dilución

6. OTROS

Hora de eliminación:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY JN.1 10 microgramos/dosis dispersión inyectable
niños de entre 5 y 11 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
bretovamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una dosis contiene 10 microgramos de bretovamerán.

Viales monodosis
Cada vial contiene 1 dosis de 0,3 ml.

Viales multidosis
Cada vial contiene 6 dosis de 0,3 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión inyectable

Viales monodosis
10 viales monodosis

Viales multidosis
10 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular.
No diluir antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)
Fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C: ……..
(Máximo 10 semanas. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras la recepción. No volver a congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Viales multidosis
Tras la primera punción, conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de 12 horas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viales monodosis
EU/1/20/1528/032

Viales multidosis
EU/1/20/1528/033

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY JN.1 10 µg inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
bretovamerán
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No diluir

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Viales monodosis
1 dosis

Viales multidosis
6 dosis de 10 µg

6. OTROS

Viales multidosis
Hora de eliminación:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY JN.1 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
niños de entre 6 meses y 4 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
bretovamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Tras la dilución, cada vial contiene **10** dosis de **0,2 ml**.
Una dosis contiene 3 microgramos de bretovamerán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para dispersión inyectable
10 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular tras dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

Antes de usar, diluir cada vial con **2,2 ml** de solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)
Fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C: ……..
(Máximo 10 semanas. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción. No volver a congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Tras la dilución, conservar a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/036

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY JN.1 3 µg concentrado estéril
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
bretovamerán
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 dosis **de 0,2 ml** tras la dilución

6. OTROS

Hora de eliminación:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY JN.1 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
niños de entre 6 meses y 4 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
bretovamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Tras la dilución, cada vial contiene **3** dosis de **0,3 ml**.
Una dosis contiene 3 microgramos de bretovamerán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para dispersión inyectable
10 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular tras dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

Antes de usar, diluir cada vial con**1,1 ml** de solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)
Fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C: ……..
(Máximo 10 semanas. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción. No volver a congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Tras la dilución, conservar a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/035

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY JN.1 3 µg concentrado estéril
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
bretovamerán
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3 dosis **de 0,3 ml** tras la dilución

6. OTROS

Hora de eliminación:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN (10 viales)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY KP.2 30 microgramos/dosis dispersión inyectable
adultos y adolescentes a partir de 12 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una dosis contiene 30 microgramos de ARNm codificador de KP.2.

Viales monodosis
Cada vial contiene 1 dosis de 0,3 ml.

Viales multidosis
Cada vial contiene 6 dosis de 0,3 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión inyectable

Viales monodosis
10 viales monodosis

Viales multidosis
10 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular.
No diluir antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)
Fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C: ……..
(Máximo 10 semanas. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras la recepción. No volver a congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Viales multidosis
Tras la primera punción, conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de 12 horas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viales monodosis
EU/1/20/1528/037

Viales multidosis
EU/1/20/1528/038

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY KP.2 30 µg inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No diluir

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Viales monodosis
1 dosis

Viales multidosis
6 dosis de 30 µg

6. OTROS

Viales multidosis
Hora de eliminación:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN (jeringa precargada de vidrio)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY KP.2 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en jeringa precargada
adultos y adolescentes a partir de 12 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 1 dosis de 0,3 ml. Una dosis contiene 30 microgramos de ARNm codificador de KP.2.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión inyectable

10 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Un solo uso

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre 2 °C y 8 °C)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/039

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA (jeringa precargada de vidrio)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY KP.2 30 µg inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (entre 2 °C y 8 °C)

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY KP.2 10 microgramos/dosis dispersión inyectable
niños de entre 5 y 11 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una dosis contiene 10 microgramos de ARNm codificador de KP.2.

Viales monodosis
Cada vial contiene 1 dosis de 0,3 ml.

Viales multidosis
Cada vial contiene 6 dosis de 0,3 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión inyectable

Viales monodosis
10 viales monodosis

Viales multidosis
10 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular.
No diluir antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)
Fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C: ……..
(Máximo 10 semanas. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras la recepción. No volver a congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Viales multidosis
Tras la primera punción, conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de 12 horas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viales monodosis
EU/1/20/1528/040

Viales multidosis
EU/1/20/1528/041

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY KP.2 10 µg inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No diluir

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Viales monodosis
1 dosis

Viales multidosis
6 dosis de 10 µg

6. OTROS

Viales multidosis
Hora de eliminación:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY KP.2 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
niños de entre 6 meses y 4 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Tras la dilución, cada vial contiene **3** dosis de **0,3 ml**.
Una dosis contiene 3 microgramos de ARNm codificador de KP.2.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloruro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para dispersión inyectable
10 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular tras dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Escanear para más información.
www.comirnatyglobal.com

Antes de usar, diluir cada vial con **1,1 ml** de solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD (a entre –90 °C y –60 °C)
Fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C: ……..
(Máximo 10 semanas. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción. No volver a congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Tras la dilución, conservar a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/042

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY KP.2 3 µg concentrado estéril
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3 dosis **de 0,3 ml** tras la dilución

6. OTROS

Hora de eliminación:

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable
Adultos y adolescentes a partir de 12 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
tozinamerán

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir esta vacuna, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty
3. Cómo se administra Comirnaty
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty y para qué se utiliza

Comirnaty es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable se administra a adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty

Comirnaty no se debe administrar
- si es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir la vacuna si:
- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;

- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará usted protegido.

La eficacia de Comirnaty puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si usted está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty. En estos casos, debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, sus contactos estrechos deberían vacunarse según proceda. Comente con su médico las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en niños menores de 12 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para lactantes de 6 meses de edad y mayores y niños menores de 12 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Comirnaty se puede administrar al mismo tiempo que una vacuna antigripal.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, informe a su médico, enfermero o farmacéutico antes de recibir esta vacuna.

Comirnaty se puede utilizar durante el embarazo. Una amplia cantidad de información sobre mujeres embarazadas vacunadas con Comirnaty durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado efectos negativos sobre el embarazo ni en el recién nacido. Aunque la información sobre los efectos en el embarazo o el recién nacido después de la vacunación durante el primer trimestre es limitada, no se ha observado ningún cambio en el riesgo de aborto espontáneo.

Comirnaty puede ser utilizado durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo se administra Comirnaty

Comirnaty se administra en forma de inyección de 0,3 ml en un músculo del brazo.

Recibirá 1 inyección, independientemente de que haya recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19.

Si ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si usted está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- lugar de inyección: dolor, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
- diarrea

Algunos de estos efectos adversos fueron ligeramente más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que en adultos.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- enrojecimiento en el lugar de inyección
- náuseas, vómitos
- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- disminución del apetito
- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C. La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Viales monodosis: Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales monodosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales multidosis: Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 6 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados): Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir se puede conservar y transportar refrigerado a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). El embalaje externo se debe marcar con la nueva fecha de caducidad a entre 2 °C y 8 °C. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Viales abiertos: Tras la primera punción, conservar la vacuna a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desechar la vacuna no utilizada.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty
- El principio activo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denomina tozinamerán.
  - Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml con 30 microgramos de tozinamerán cada una.
  - Un vial multidosis contiene 6 dosis de 0,3 ml con 30 microgramos de tozinamerán cada una.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase
La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) de color entre blanco y blanquecino que se presenta en:
- un vial monodosis de 1 dosis transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico flip-off de color gris con un precinto de aluminio; o
- un vial multidosis de 6 dosis, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico flip-off de color gris con un precinto de aluminio.

Tamaño del envase de viales monodosis: 10 viales.
Tamaños del envase de viales multidosis: 10 viales o 195 viales.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemania
Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Administre Comirnaty por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Se pueden administrar dosis adicionales en personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color gris** y que el **nombre del producto es Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable** (personas de 12 años de edad y mayores)**.**
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
  - Viales monodosis: un envase de 10 viales monodosis puede tardar 2 horas en descongelarse.
  - Viales multidosis: un envase de 10 viales multidosis puede tardar 6 horas en descongelarse.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Preparación de dosis de 0,3 ml

- Mezcle suavemente los viales invirtiéndolos diez veces antes de su uso. No los agite.
- Antes de mezclarla, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas de color entre blanco y blanquecino.
- Después de mezclarla, la vacuna debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo:
  - Viales monodosis
    - Extraiga una dosis única de 0,3 ml de vacuna.
    - Deseche el vial y el volumen sobrante.
  - Viales multidosis

- Los viales multidosis contienen 6 dosis de 0,3 ml cada una.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga 0,3 ml de Comirnaty.

Para extraer 6 dosis de un mismo vial se deben **utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial.

- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Anote la hora y la fecha apropiadas en el vial. Deseche la vacuna que no ha sido utilizada 12 horas después de la primera punción.

Eliminación
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
Niños de entre 5 y 11 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
tozinamerán

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera su hijo tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo reciba esta vacuna, porque contiene información importante para su hijo.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty
3. Cómo se administra Comirnaty
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty y para qué se utiliza

Comirnaty es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable se administra a niños de entre 5 y 11 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle a su hijo la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty

Comirnaty no se debe administrar
- si su hijo es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero antes de que su hijo reciba la vacuna si su hijo:

- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;
- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, su hijo puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará su hijo protegido.

La eficacia de Comirnaty puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty. En estos casos, su hijo debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, los contactos estrechos de su hijo deberían vacunarse según proceda. Comente con el médico de su hijo las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable en niños menores de 5 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty
Informe al médico de su hijo o farmacéutico si su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Embarazo y lactancia
Si su hija está embarazada, informe al médico de su hija, enfermero o farmacéutico antes de que su hija reciba esta vacuna.

Comirnaty se puede utilizar durante el embarazo. Una amplia cantidad de información sobre mujeres embarazadas vacunadas con Comirnaty durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado efectos negativos sobre el embarazo ni en el recién nacido. Aunque la información sobre los efectos en el embarazo o el recién nacido después de la vacunación durante el primer trimestre es limitada, no se ha observado ningún cambio en el riesgo de aborto espontáneo.

Comirnaty puede ser utilizado durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad de su hijo para utilizar máquinas o realizar actividades tales como montar en bicicleta. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de reanudar actividades que requieran la plena atención de su hijo.

3. Cómo se administra Comirnaty

Comirnaty se administra tras la dilución en forma de inyección de 0,2 ml en un músculo del brazo de su hijo.

Su hijo recibirá 1 inyección, independientemente de que haya recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19.

Si su hijo ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty, pregunte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- lugar de inyección: dolor, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
- diarrea

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- náuseas, vómitos
- enrojecimiento en el lugar de inyección («muy frecuente» en niños de entre 5 y 11 años de edad)
- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- disminución del apetito
- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibe congelada a entre –90 °C y –60 °C. La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 4 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados): Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir puede conservarse y transportarse refrigerado a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). El embalaje exterior se debe marcar con la nueva fecha de caducidad a entre 2 °C y 8 °C. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Tras la dilución, conservar la vacuna a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desechar la vacuna no utilizada.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles en la dilución o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty

- El principio activo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denomina tozinamerán. Tras la dilución, el vial contiene 10 dosis de 0,2 ml con 10 microgramos de tozinamerán cada una.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase
La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) de color entre blanco y blanquecino que se presenta en un vial multidosis de 10 dosis, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color naranja con un precinto de aluminio.

Tamaños del envase: 10 viales o 195 viales.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemania
Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:
Administre Comirnaty por vía intramuscular tras la dilución como dosis única de 0,2 ml independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.
Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso
Comirnaty debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color naranja** y que el **nombre del producto es Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable** (niños de entre 5 y 11 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 4 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Dilución

- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.
- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con **1,3 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)**, utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.
- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 1,3 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Los viales diluidos se deben marcar con la **fecha y hora de eliminación** apropiadas.
- **Tras la dilución**, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de **12 horas**.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

Preparación de dosis de 0,2 ml

- Tras la dilución, el vial contiene 2,6 ml a partir de los cuales se pueden extraer 10 dosis de 0,2 ml.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga 0,2 ml de Comirnaty para los niños de entre 5 y 11 años de edad.
  Para extraer 10 dosis de un mismo vial se deben utilizar **jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,2 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,2 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Eliminación
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
Lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
tozinamerán

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera su hijo tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo reciba esta vacuna, porque contiene información importante para su hijo.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty
3. Cómo se administra Comirnaty
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty y para qué se utiliza

Comirnaty es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable se administra a lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle a su hijo la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty

Comirnaty no se debe administrar
- si su hijo es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero antes de que su hijo reciba la vacuna si su hijo:

- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;
- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, su hijo puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará su hijo protegido.

La eficacia de Comirnaty puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty. En estos casos, su hijo debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, los contactos estrechos de su hijo deberían vacunarse según proceda. Comente con el médico de su hijo las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable en niños menores de entre 5 y 11 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para niños de entre 5 y 11 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty
Informe al médico de su hijo o farmacéutico si su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Embarazo y lactancia
Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable no está indicado en personas mayores de 5 años de edad.

Para información detallada sobre el uso en personas mayores de 5 años de edad, consultar el prospecto de otras formulaciones.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad de su hijo para utilizar máquinas o realizar actividades tales como montar en bicicleta. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de reanudar actividades que requieran la plena atención de su hijo.

3. Cómo se administra Comirnaty

Si su hijo es un lactante de entre 6 meses y menos de 12 meses de edad, recibirá Comirnaty tras la dilución en forma de inyección de 0,2 ml en un músculo del muslo . Si su hijo es un lactante o un niño de 1 año de edad o mayor, recibirá Comirnaty tras la dilución en forma de inyección de 0,2 ml en un músculo del muslo o en un músculo del brazo.

Si su hijo no ha completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o no ha tenido la COVID-19 anteriormente, recibirá un máximo de tres inyecciones (el número total de dosis necesarias como pauta primaria). Se recomienda recibir la segunda dosis 3 semanas después de la primera dosis, seguida de una tercera dosis al menos 8 semanas después de la segunda dosis, para completar la pauta primaria.

Si su hijo ha completado previamente una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o ha tenido la COVID-19, recibirá 1 inyección. Si su hijo ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si su hijo cumple 5 años de edad entre sus dosis de la pauta primaria, deberá completar la pauta primaria con el mismo nivel de dosis de 3 microgramos.

Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty.

Intercambiabilidad
Su hijo puede recibir cualquier vacuna Comirnaty previa o actual para la pauta primaria. Su hijo no debe recibir más del número total de dosis necesarias como pauta primaria. Su hijo solo debe recibir la pauta primaria una vez.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty, pregunte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- irritabilidad (entre 6 meses y < 2 años)
- lugar de inyección: dolor/dolor a la palpación, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- somnolencia (entre 6 meses y < 2 años)
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
- diarrea

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- náuseas, vómitos
- enrojecimiento en el lugar de inyección («muy frecuente» en niños de entre 6 meses y 11 años de edad)

- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea («frecuente» en niños de entre 6 meses y < 2 años de edad) o picor
- disminución del apetito («muy frecuente» en niños de entre 6 meses y < 2 años de edad)
- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibe congelada a entre –90 °C y –60 °C. La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados): Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir puede conservarse y transportarse refrigerado a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). El embalaje exterior se debe marcar con la nueva fecha de caducidad a entre 2 °C y 8 °C. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Tras la dilución, conservar la vacuna a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desechar la vacuna no utilizada.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles en la dilución o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty

- El principio activo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denomina tozinamerán. Tras la dilución, el vial contiene 10 dosis de 0,2 ml con 3 microgramos de tozinamerán cada una.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) de color entre blanco y blanquecino que se presenta en un vial multidosis de 10 dosis, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color granate con un precinto de aluminio.

Tamaño del envase: 10 viales.

Titular de la autorización de comercialización

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz

Alemania
Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Si el niño no ha completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o no tiene antecedentes de infección previa por el SARS-CoV-2, administre Comirnaty por vía intramuscular tras la dilución como pauta primaria de un máximo de 3 dosis (el número total de dosis necesarias como pauta primaria) (0,2 ml cada una); la segunda dosis se administra 3 semanas después de la primera dosis seguida de una tercera dosis al menos 8 semanas después de la segunda dosis para completar la pauta primaria.

Si el niño ha completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o tiene antecedentes de infección previa por el SARS-CoV-2, administre Comirnaty por vía intramuscular tras la dilución como dosis única de 0,2 ml. Si la persona ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, debe recibir una dosis de Comirnaty al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color granate** y que el **nombre del producto es Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable** (lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 2 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Dilución

- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.
- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con **2,2 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)**, utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.
- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 2,2 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Los viales diluidos se deben marcar con la **fecha y hora de eliminación** apropiadas.
- **Tras la dilución**, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de **12 horas**.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

Preparación de dosis de 0,2 ml

- Tras la dilución, el vial contiene 2,6 ml a partir de los cuales se pueden extraer 10 dosis de 0,2 ml.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga 0,2 ml de Comirnaty para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Para extraer 10 dosis de un mismo vial se deben utilizar **jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,2 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,2 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable
Adultos y adolescentes a partir de 12 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
tozinamerán/famtozinamerán

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir esta vacuna, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Cómo se administra Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y para qué se utiliza

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2. Se administra a adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no se debe administrar
- si es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir la vacuna si:
- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;
- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;

- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará usted protegido.

La eficacia de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si usted está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. En estos casos, debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, sus contactos estrechos deberían vacunarse según proceda. Comente con su médico las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable en niños menores de 12 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para lactantes de 6 meses de edad y mayores y niños menores de 12 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se puede administrar al mismo tiempo que una vacuna antigripal.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, informe a su médico, enfermero o farmacéutico antes de recibir esta vacuna.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante el embarazo. Sin embargo, una amplia cantidad de información sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado efectos negativos sobre el embarazo ni en el recién nacido. Aunque la información sobre los efectos en el embarazo o el recién nacido después de la vacunación durante el primer trimestre es limitada, no se ha observado ningún cambio en el riesgo de aborto espontáneo. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se puede utilizar durante el embarazo.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante la lactancia. Sin embargo, no se prevén efectos en el recién nacido/niño lactante. Los datos sobre mujeres que estaban en periodo de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han demostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede ser utilizado durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo se administra Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se administra en forma de inyección de 0,3 ml en un músculo del brazo.

Recibirá 1 inyección, independientemente de que haya recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19.

Si ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si usted está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- lugar de inyección: dolor, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
- diarrea

Algunos de estos efectos adversos fueron ligeramente más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que en adultos.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- enrojecimiento en el lugar de inyección
- náuseas, vómitos
- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección

- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- disminución del apetito
- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C. La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Viales monodosis: Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales monodosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales multidosis: Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 6 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados): Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir se puede conservar y transportar refrigerado a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). El embalaje externo se debe marcar con la nueva fecha de caducidad a entre 2 °C y 8 °C. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Viales abiertos: Tras la primera punción, conservar la vacuna a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desechar la vacuna no utilizada.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- Los principios activos de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denominan tozinamerán y famtozinamerán.
  - Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml con 15 microgramos de tozinamerán (Original) y 15 microgramos de famtozinamerán (Omicron BA.4-5) por dosis.
  - Un vial multidosis contiene 6 dosis de 0,3 ml con 15 microgramos de tozinamerán (Original) y 15 microgramos de famtozinamerán (Omicron BA.4-5) por dosis.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) de color entre blanco y blanquecino que se presenta en:

- un vial monodosis de 1 dosis, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico flip-off de color gris con un precinto de aluminio; o
- un vial multidosis de 6 dosis, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico flip-off de color gris con un precinto de aluminio.

Tamaño del envase de viales monodosis: 10 viales.
Tamaños del envase de viales multidosis: 10 viales o 195 viales.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemania
Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:
Administre Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml independientemente de la situación previa de vacunación frente a la COVID-19.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color gris** y que el **nombre del producto es Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable** (personas de 12 años de edad y mayores)**.**
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
  - Viales monodosis: un envase de 10 viales monodosis puede tardar 2 horas en descongelarse.
  - Viales multidosis: un envase de 10 viales multidosis puede tardar 6 horas en descongelarse.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Preparación de dosis de 0,3 ml

- Mezcle suavemente los viales invirtiéndolos diez veces antes de su uso. No los agite.

- Antes de mezclarla, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas de color entre blanco y blanquecino.
- Después de mezclarla, la vacuna debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo:
  - Viales monodosis
    - Extraiga una dosis única de 0,3 ml de vacuna.
    - Deseche el vial y el volumen sobrante.
  - Viales multidosis
    - Los viales multidosis contienen 6 dosis de 0,3 ml cada una.
    - Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
    - Extraiga 0,3 ml de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

  Para extraer 6 dosis de un mismo vial se deben **utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Anote la hora y la fecha apropiadas en el vial. Deseche la vacuna que no ha sido utilizada 12 horas después de la primera punción.

Eliminación
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable
Niños de entre 5 y 11 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
tozinamerán/famtozinamerán

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera su hijo tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo reciba esta vacuna, porque contiene información importante para su hijo.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Cómo se administra Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y para qué se utiliza

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2. Se administra a niños de entre 5 y 11 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle a su hijo la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no se debe administrar
- si su hijo es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero antes de que su hijo reciba la vacuna si su hijo:

- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;
- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, su hijo puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará su hijo protegido.

La eficacia de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. En estos casos, su hijo debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, los contactos estrechos de su hijo deberían vacunarse según proceda. Comente con el médico de su hijo las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable en niños menores de 5 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
Informe al médico de su hijo o farmacéutico si su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Embarazo y lactancia
Si su hija está embarazada, informe al médico de su hija, enfermero o farmacéutico antes de que su hija reciba esta vacuna.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante el embarazo. Sin embargo, una amplia cantidad de información sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha

demostrado efectos negativos sobre el embarazo ni en el recién nacido. Aunque la información sobre los efectos en el embarazo o el recién nacido después de la vacunación durante el primer trimestre es limitada, no se ha observado ningún cambio en el riesgo de aborto espontáneo. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se puede utilizar durante el embarazo.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante la lactancia. Sin embargo, no se prevén efectos en el recién nacido/niño lactante. Los datos sobre mujeres que estaban en periodo de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han demostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede ser utilizado durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad de su hijo para utilizar máquinas o realizar actividades tales como montar en bicicleta. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de reanudar actividades que requieran la plena atención de su hijo.

3. Cómo se administra Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se administra tras la dilución en forma de inyección de 0,2 ml en un músculo del brazo de su hijo.

Su hijo recibirá 1 inyección, independientemente de que haya recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19.

Si su hijo ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, pregunte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- lugar de inyección: dolor, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
- diarrea

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- náuseas, vómitos
- enrojecimiento en el lugar de inyección («muy frecuente» en niños de entre 5 y 11 años de edad)
- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- disminución del apetito
- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibe congelada a entre –90 °C y –60 °C. La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 4 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados): Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir puede conservarse y transportarse refrigerado a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). El embalaje exterior se debe marcar con la nueva fecha de caducidad a entre 2 °C y 8 °C. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Tras la dilución, conservar la vacuna a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desechar la vacuna no utilizada.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles en la dilución o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- Los principios activos de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denominan tozinamerán y famtozinamerán. Tras la dilución, el vial contiene 10 dosis de 0,2 ml con 5 microgramos de tozinamerán (Original) y 5 microgramos de famtozinamerán (Omicron BA.4-5) por dosis.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase
La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) de color entre blanco y blanquecino que se presenta en un vial multidosis de 10 dosis, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color naranja con un precinto de aluminio.

Tamaños del envase: 10 viales o 195 viales.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz

Alemania
Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Administre Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 por vía intramuscular tras la dilución como dosis única de 0,2 ml independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color naranja** y que el **nombre del producto es Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable** (niños de entre 5 y 11 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 4 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Dilución

- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.

- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con **1,3 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)**, utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.
- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 1,3 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Los viales diluidos se deben marcar con la **fecha y hora de eliminación** apropiadas.
- **Tras la dilución**, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de **12 horas**.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

Preparación de dosis de 0,2 ml
- Tras la dilución, el vial contiene 2,6 ml a partir de los cuales se pueden extraer 10 dosis de 0,2 ml.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga 0,2 ml de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 para los niños de entre 5 y 11 años de edad.
  Para extraer 10 dosis de un mismo vial se deben utilizar **jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,2 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,2 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Eliminación
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis dispersión inyectable
Niños de entre 5 y 11 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
tozinamerán/famtozinamerán

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera su hijo tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo reciba esta vacuna, porque contiene información importante para su hijo.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Cómo se administra Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y para qué se utiliza

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2. Se administra a niños de entre 5 y 11 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle a su hijo la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no se debe administrar
- si su hijo es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero antes de que su hijo reciba la vacuna si su hijo:
- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;

- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, su hijo puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará su hijo protegido.

La eficacia de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. En estos casos, su hijo debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, los contactos estrechos de su hijo deberían vacunarse según proceda. Comente con el médico de su hijo las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis dispersión inyectable en niños menores de 5 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
Informe al médico de su hijo o farmacéutico si su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Embarazo y lactancia
Si su hija está embarazada, informe al médico de su hija, enfermero o farmacéutico antes de que su hija reciba esta vacuna.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante el embarazo. Sin embargo, una amplia cantidad de información sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado efectos negativos sobre el embarazo ni en el recién nacido. Aunque la información sobre los efectos en el embarazo o el recién nacido después de la vacunación durante el primer trimestre es

limitada, no se ha observado ningún cambio en el riesgo de aborto espontáneo. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se puede utilizar durante el embarazo.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 durante la lactancia. Sin embargo, no se prevén efectos en el recién nacido/niño lactante. Los datos sobre mujeres que estaban en periodo de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han demostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede ser utilizado durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad de su hijo para utilizar máquinas o realizar actividades tales como montar en bicicleta. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de reanudar actividades que requieran la plena atención de su hijo.

3. Cómo se administra Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se administra en forma de inyección de 0,3 ml en un músculo del brazo de su hijo.

Su hijo recibirá 1 inyección, independientemente de que haya recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19.

Si su hijo ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, pregunte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- lugar de inyección: dolor, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
- diarrea

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- náuseas, vómitos
- enrojecimiento en el lugar de inyección («muy frecuente» en niños de entre 5 y 11 años de edad)
- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- dolor en el brazo

- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- disminución del apetito
- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C. La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Viales monodosis: Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales monodosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales multidosis: Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 6 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados): Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir se puede conservar y transportar refrigerado a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). El embalaje externo se debe marcar con la nueva fecha de caducidad a entre 2 °C y 8 °C. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Viales abiertos: Tras la primera punción, conservar la vacuna a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desechar la vacuna no utilizada.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- Los principios activos de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denominan tozinamerán y famtozinamerán.
  - Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml con 5 microgramos de tozinamerán (Original) y 5 microgramos de famtozinamerán (Omicron BA.4-5) por dosis.
  - Un vial multidosis contiene 6 dosis de 0,3 ml con 5 microgramos de tozinamerán (Original) y 5 microgramos de famtozinamerán (Omicron BA.4-5) por dosis.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) entre transparente y ligeramente opalescente que se presenta en:

- un vial monodosis de 1 dosis, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico flip-off de color azul con un precinto de aluminio; o
- un vial multidosis de 6 dosis, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico flip-off de color azul con un precinto de aluminio.

Tamaño del envase de viales monodosis: 10 viales.
Tamaño del envase de viales multidosis: 10 viales.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemania
Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:
Administre Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color azul** y que el **nombre del producto es Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis dispersión inyectable** (niños de entre 5 y 11 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
  - Viales monodosis: un envase de 10 viales monodosis puede tardar 2 horas en descongelarse.
  - Viales multidosis: un envase de 10 viales multidosis puede tardar 6 horas en descongelarse.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de

luz ambiental.

Preparación de dosis de 0,3 ml

- Mezcle suavemente los viales invirtiéndolos diez veces antes de su uso. No los agite.
- Antes de mezclarla, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas de color entre blanco y blanquecino.
- Después de mezclarla, la vacuna debe tener el aspecto de una dispersión entre transparente y ligeramente opalescente sin partículas visibles. No utilice la vacuna si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo:
  - Viales monodosis
    - Extraiga una dosis única de 0,3 ml de vacuna.
    - Deseche el vial y el volumen sobrante.
  - Viales multidosis
    - Los viales multidosis contienen 6 dosis de 0,3 ml cada una.
    - Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
    - Extraiga 0,3 ml de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 para los niños de entre 5 y 11 años de edad.

  Para extraer 6 dosis de un mismo vial se deben **utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Anote la hora y la fecha apropiadas en el vial. Deseche la vacuna que no ha sido utilizada 12 horas después de la primera punción.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable
Lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
tozinamerán/famtozinamerán

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera su hijo tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo reciba esta vacuna, porque contiene información importante para su hijo.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Cómo se administra Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y para qué se utiliza

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2. Se administra a lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle a su hijo la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 no se debe administrar
- si su hijo es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero antes de que su hijo reciba la vacuna si su hijo:

- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;
- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, su hijo puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará su hijo protegido.

La eficacia de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. En estos casos, su hijo debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, los contactos estrechos de su hijo deberían vacunarse según proceda. Comente con el médico de su hijo las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable en niños menores de entre 5 y 11 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para niños de entre 5 y 11 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
Informe al médico de su hijo o farmacéutico si su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Embarazo y lactancia
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable no está indicado en personas mayores de 5 años de edad.

Para información detallada sobre el uso en personas mayores de 5 años de edad, consultar el prospecto de otras formulaciones.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad de su hijo para utilizar máquinas o realizar actividades tales como montar en bicicleta. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de reanudar actividades que requieran la plena atención de su hijo.

3. Cómo se administra Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Si su hijo es un lactante de entre 6 meses y menos de 12 meses de edad, recibirá Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tras la dilución en forma de inyección de 0,2 ml en un músculo del muslo.
Si su hijo es un lactante o un niño de 1 año de edad o mayor, recibirá Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tras la dilución en forma de inyección de 0,2 ml en un músculo del muslo o en un músculo del brazo.

Si su hijo no ha completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o no ha tenido la COVID-19 anteriormente, recibirá un máximo de tres inyecciones (el número total de dosis necesarias como pauta primaria). Se recomienda recibir la segunda dosis 3 semanas después de la primera dosis seguida de una tercera dosis al menos 8 semanas después de la segunda dosis para completar la pauta primaria.

Si su hijo ha completado previamente una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o ha tenido la COVID-19, recibirá 1 inyección. Si su hijo ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si su hijo cumple 5 años de edad entre sus dosis de la pauta primaria, deberá completar la pauta primaria con el mismo nivel de dosis de 3 microgramos.

Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Intercambiabilidad
Su hijo puede recibir cualquier vacuna Comirnaty previa o actual para la pauta primaria. Su hijo no debe recibir más del número total de dosis necesarias como pauta primaria. Su hijo solo debe recibir la pauta primaria una vez.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, pregunte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- irritabilidad (entre 6 meses y < 2 años)
- lugar de inyección: dolor/dolor a la palpación, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- somnolencia (entre 6 meses y < 2 años)
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
- diarrea

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- náuseas, vómitos

- enrojecimiento en el lugar de inyección («muy frecuente» en niños de entre 6 meses y 11 años de edad)
- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea («frecuente» en niños de entre 6 meses y < 2 años de edad) o picor
- disminución del apetito («muy frecuente» en niños de entre 6 meses y < 2 años de edad)
- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibe congelada a entre –90 °C y –60 °C. La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados): Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir puede conservarse y transportarse refrigerado a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). El embalaje exterior se debe marcar con la nueva fecha de caducidad a entre 2 °C y 8 °C. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Tras la dilución, conservar la vacuna a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desechar la vacuna no utilizada.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles en la dilución o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- Los principios activos de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denominan tozinamerán y famtozinamerán. Tras la dilución, el vial contiene 10 dosis de 0,2 ml con 1,5 microgramos de tozinamerán (Original) y 1,5 microgramos de famtozinamerán (Omicron BA.4-5) por dosis.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) de color entre blanco y blanquecino que se presenta en un vial multidosis de 10 dosis, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color granate con un precinto de aluminio.

Tamaño del envase: 10 viales.

Titular de la autorización de comercialización
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemania
Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:
Si el niño no ha completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o no tiene antecedentes de infección previa por el SARS-CoV-2, administre Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 por vía intramuscular tras la dilución como pauta primaria de un máximo de 3 dosis (el número total de dosis necesarias como pauta primaria) (0,2 ml cada una); la segunda dosis se administra 3 semanas después de la primera dosis seguida de una tercera dosis al menos 8 semanas después de la segunda dosis para completar la pauta primaria.

Si el niño ha completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o tiene antecedentes de infección previa por el SARS-CoV-2, administre Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 por vía intramuscular tras la dilución como dosis única de 0,2 ml. Si la persona ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, debe recibir una dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color granate** y que el **nombre del producto es Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable** (lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 2 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.

- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Dilución
- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.
- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con **2,2 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)**, utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.
- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 2,2 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Los viales diluidos se deben marcar con la **fecha y hora de eliminación** apropiadas.
- **Tras la dilución**, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de **12 horas**.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

Preparación de dosis de 0,2 ml
- Tras la dilución, el vial contiene 2,6 ml a partir de los cuales se pueden extraer 10 dosis de 0,2 ml.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga 0,2 ml de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad.
  Para extraer 10 dosis de un mismo vial se deben utilizar **jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,2 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,2 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Eliminación
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable
Adultos y adolescentes a partir de 12 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
raxtozinamerán

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir esta vacuna, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty Omicron XBB.1.5 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Cómo se administra Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty Omicron XBB.1.5 y para qué se utiliza

Comirnaty Omicron XBB.1.5 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable se administra a adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty Omicron XBB.1.5 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 no se debe administrar
- si es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir la vacuna si:
- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;

- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará usted protegido.

La eficacia de Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si usted está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty Omicron XBB.1.5. En estos casos, debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, sus contactos estrechos deberían vacunarse según proceda. Comente con su médico las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en niños menores de 12 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para lactantes de 6 meses de edad y mayores y niños menores de 12 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty Omicron XBB.1.5
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 se puede administrar al mismo tiempo que una vacuna antigripal.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, informe a su médico, enfermero o farmacéutico antes de recibir esta vacuna.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante el embarazo. Sin embargo, una amplia cantidad de información sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado efectos negativos sobre el embarazo ni en el recién nacido. Aunque la información sobre los efectos en el embarazo o el recién nacido después de la vacunación durante el primer trimestre es limitada, no se ha observado ningún cambio en el riesgo de aborto espontáneo. Comirnaty Omicron XBB.1.5 se puede utilizar durante el embarazo.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante la lactancia. Sin embargo, no se prevén efectos en el recién nacido/niño lactante. Los datos sobre mujeres que estaban en periodo de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han demostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede ser utilizado durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo se administra Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 se administra en forma de inyección de 0,3 ml en un músculo del brazo.

Recibirá 1 inyección, independientemente de que haya recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19.

Si ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty Omicron XBB.1.5 hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si usted está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- lugar de inyección: dolor, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
-
- diarrea

Algunos de estos efectos adversos fueron ligeramente más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que en adultos.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- enrojecimiento en el lugar de inyección
- náuseas, vómitos
- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección

- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- disminución del apetito
- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty Omicron XBB.1.5

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C. La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Viales monodosis: Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales monodosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales multidosis: Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 6 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados): Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir se puede conservar y transportar refrigerado a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). El embalaje externo se debe marcar con la nueva fecha de caducidad a entre 2 °C y 8 °C. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Viales abiertos: Tras la primera punción, conservar la vacuna a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desechar la vacuna no utilizada.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty Omicron XBB.1.5

- El principio activo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denomina raxtozinamerán.
  - Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml con 30 microgramos de raxtozinamerán cada una.
  - Un vial multidosis contiene 6 dosis de 0,3 ml con 30 microgramos de raxtozinamerán cada una.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) de color entre blanco y blanquecino que se presenta en:

- un vial monodosis de 1 dosis transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico flip-off de color gris con un precinto de aluminio; o
- un vial multidosis de 6 dosis, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico flip-off de color gris con un precinto de aluminio.

Tamaño del envase de viales monodosis: 10 viales.
Tamaños del envase de viales multidosis: 10 viales o 195 viales.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemania
Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:
Administre Comirnaty Omicron XBB.1.5 por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Se pueden administrar dosis adicionales en personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso
Comirnaty Omicron XBB.1.5 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color gris** y que el **nombre del producto es Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable** (personas de 12 años de edad y mayores)**.**
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
  - Viales monodosis: un envase de 10 viales monodosis puede tardar 2 horas en descongelarse.
  - Viales multidosis: un envase de 10 viales multidosis puede tardar 6 horas en descongelarse.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Preparación de dosis de 0,3 ml

- Mezcle suavemente los viales invirtiéndolos diez veces antes de su uso. No los agite.

- Antes de mezclarla, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas de color entre blanco y blanquecino.
- Después de mezclarla, la vacuna debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo:
  - Viales monodosis
    - Extraiga una dosis única de 0,3 ml de vacuna.
    - Deseche el vial y el volumen sobrante.
  - Viales multidosis
    - Los viales multidosis contienen 6 dosis de 0,3 ml cada una.
    - Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
    - Extraiga 0,3 ml de Comirnaty Omicron XBB.1.5.

  Para extraer 6 dosis de un mismo vial se deben **utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Anote la hora y la fecha apropiadas en el vial. Deseche la vacuna que no ha sido utilizada 12 horas después de la primera punción.

<u>Eliminación</u>
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en jeringa precargada (plástico)
Adultos y adolescentes a partir de 12 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
raxtozinamerán

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir esta vacuna, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty Omicron XBB.1.5 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Cómo se administra Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty Omicron XBB.1.5 y para qué se utiliza

Comirnaty Omicron XBB.1.5 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable se administra a adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty Omicron XBB.1.5 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 no se debe administrar
- si es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir la vacuna si:

- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;
- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará usted protegido.

La eficacia de Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si usted está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty Omicron XBB.1.5. En estos casos, debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, sus contactos estrechos deberían vacunarse según proceda. Comente con su médico las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en niños menores de 12 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para lactantes de 6 meses de edad y mayores y niños menores de 12 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty Omicron XBB.1.5
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 se puede administrar al mismo tiempo que una vacuna antigripal.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, informe a su médico, enfermero o farmacéutico antes de recibir esta vacuna.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante el embarazo. Sin embargo, una amplia cantidad de información sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado efectos negativos sobre el embarazo ni en el recién nacido. Aunque la información sobre los efectos en el embarazo o el recién nacido después de la vacunación durante el primer trimestre es

limitada, no se ha observado ningún cambio en el riesgo de aborto espontáneo. Comirnaty Omicron XBB.1.5 se puede utilizar durante el embarazo.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante la lactancia. Sin embargo, no se prevén efectos en el recién nacido/niño lactante. Los datos sobre mujeres que estaban en periodo de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han demostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede ser utilizado durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo se administra Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 se administra en forma de inyección de 0,3 ml en un músculo del brazo.

Recibirá 1 inyección, independientemente de que haya recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19.

Si ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty Omicron XBB.1.5 hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si usted está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- lugar de inyección: dolor, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
-
- diarrea

Algunos de estos efectos adversos fueron ligeramente más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que en adultos.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- enrojecimiento en el lugar de inyección
- náuseas, vómitos
- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia

- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- disminución del apetito
- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty Omicron XBB.1.5

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C. La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Jeringas precargadas de plástico congeladas: Se deben descongelar antes de usarlas. Un envase de 10 jeringas precargadas se puede descongelar a entre 2 °C y 8 °C. Puede tardar 2 horas en descongelarse. Asegúrese de que las jeringas precargadas están completamente descongeladas antes de usarlas.

De forma alternativa, un envase de 10 jeringas precargadas se puede descongelar durante 60 minutos a temperatura ambiente (hasta 30 °C).

Si se descongela una jeringa precargada individual fuera de la caja a temperatura ambiente (hasta 30 °C), se debe usar inmediatamente.

Jeringas precargadas de plástico descongeladas (previamente congeladas): Una vez extraídas del congelador, las jeringas precargadas se pueden conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). Al pasar las jeringas precargadas a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad de la caja. Si se reciben a entre 2 °C y 8 °C, compruebe que se ha actualizado la fecha de caducidad. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, las jeringas precargadas descongeladas se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C y se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty Omicron XBB.1.5

- El principio activo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denomina raxtozinamerán.
  - Cada jeringa precargada contiene 1 dosis de 0,3 ml con 30 microgramos de raxtozinamerán.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) de color entre blanco y blanquecino que se presenta en una jeringa precargada (jeringa de plástico de copolímero de olefina cíclica de 1 ml de longitud) con un tapón de émbolo (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de la punta (goma de bromobutilo sintética) sin aguja.

Tamaño del envase: 10 jeringas precargadas.

Titular de la autorización de comercialización

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12

55131 Mainz
Alemania
Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:
Administre Comirnaty Omicron XBB.1.5 por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Se pueden administrar dosis adicionales en personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso
Comirnaty Omicron XBB.1.5 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

Instrucciones aplicables a las jeringas precargadas

Jeringas precargadas de plástico
- Las jeringas precargadas congeladas se deben descongelar completamente antes de usarlas.
  - Un envase de 10 jeringas precargadas se puede descongelar a entre 2 °C y 8 °C. Puede tardar 2 horas en descongelarse.
  - De forma alternativa, una caja de 10 jeringas precargadas congeladas se puede descongelar durante 60 minutos a temperatura ambiente (hasta 30 °C).
- Si se descongela una jeringa precargada individual fuera de la caja a temperatura ambiente (hasta 30 °C), se debe usar inmediatamente.
- Al pasar las jeringas precargadas a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad en la caja. Si se reciben a entre 2 °C y 8 °C, compruebe que se ha actualizado la fecha de caducidad.
- Las jeringas precargadas descongeladas (previamente congeladas) se pueden conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.
- Antes del uso, las jeringas precargadas descongeladas se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C y se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.
- Retire la cápsula de cierre de la punta girando lentamente la cápsula de cierre en sentido contrario al de las agujas del reloj. No agite la jeringa precargada. Acople una aguja adecuada para inyección intramuscular y administre todo el volumen.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en jeringa precargada (vidrio)
Adultos y adolescentes a partir de 12 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
raxtozinamerán

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir esta vacuna, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty Omicron XBB.1.5 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Cómo se administra Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty Omicron XBB.1.5 y para qué se utiliza

Comirnaty Omicron XBB.1.5 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable se administra a adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty Omicron XBB.1.5 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 no se debe administrar
- si es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir la vacuna si:

- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;
- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará usted protegido.

La eficacia de Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si usted está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty Omicron XBB.1.5. En estos casos, debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, sus contactos estrechos deberían vacunarse según proceda. Comente con su médico las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en niños menores de 12 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para lactantes de 6 meses de edad y mayores y niños menores de 12 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty Omicron XBB.1.5
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 se puede administrar al mismo tiempo que una vacuna antigripal.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, informe a su médico, enfermero o farmacéutico antes de recibir esta vacuna.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante el embarazo. Sin embargo, una amplia cantidad de información sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado efectos negativos sobre el embarazo ni en el recién nacido. Aunque la información sobre los efectos en el embarazo o el recién nacido después de la vacunación durante el primer trimestre es

limitada, no se ha observado ningún cambio en el riesgo de aborto espontáneo. Comirnaty Omicron XBB.1.5 se puede utilizar durante el embarazo.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante la lactancia. Sin embargo, no se prevén efectos en el recién nacido/niño lactante. Los datos sobre mujeres que estaban en periodo de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han demostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede ser utilizado durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo se administra Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 se administra en forma de inyección de 0,3 ml en un músculo del brazo.

Recibirá 1 inyección, independientemente de que haya recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19.

Si ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty Omicron XBB.1.5 hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si usted está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- lugar de inyección: dolor, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
-
- diarrea

Algunos de estos efectos adversos fueron ligeramente más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que en adultos.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- enrojecimiento en el lugar de inyección
- náuseas, vómitos
- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia

- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- disminución del apetito
- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty Omicron XBB.1.5

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD.

Conservar a entre 2 °C y 8 °C. NO CONGELAR.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibirá y conservará a entre 2 °C y 8 °C (solo refrigerada).

Antes del uso, las jeringas precargadas se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C y se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty Omicron XBB.1.5

- El principio activo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denomina raxtozinamerán.
  - Cada jeringa precargada contiene 1 dosis de 0,3 ml con 30 microgramos de raxtozinamerán cada una.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase
La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) de color entre blanco y blanquecino que se presenta en una jeringa precargada (jeringa de vidrio de tipo I) con un tapón de émbolo (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de la punta (goma de bromobutilo sintética) sin aguja.

Tamaño del envase: 10 jeringas precargadas.

Titular de la autorización de comercialización
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemania
Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V.,
  Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333

- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:
Administre Comirnaty Omicron XBB.1.5 por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Se pueden administrar dosis adicionales en personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso
Comirnaty Omicron XBB.1.5 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

Instrucciones aplicables a las jeringas precargadas

Jeringas precargadas de vidrio
- Antes del uso, las jeringas precargadas se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C y se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.
- Retire la cápsula de cierre de la punta girando lentamente la cápsula de cierre en sentido contrario al de las agujas del reloj. No agite la jeringa precargada. Acople una aguja adecuada para inyección intramuscular y administre todo el volumen.

Eliminación
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
Niños de entre 5 y 11 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
raxtozinamerán

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera su hijo tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo reciba esta vacuna, porque contiene información importante para su hijo.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty Omicron XBB.1.5 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Cómo se administra Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty Omicron XBB.1.5 y para qué se utiliza

Comirnaty Omicron XBB.1.5 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable se administra a niños de entre 5 y 11 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty Omicron XBB.1.5 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle a su hijo la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 no se debe administrar
- si su hijo es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero antes de que su hijo reciba la vacuna si su hijo:

- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;
- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, su hijo puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará su hijo protegido.

La eficacia de Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty Omicron XBB.1.5. En estos casos, su hijo debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, los contactos estrechos de su hijo deberían vacunarse según proceda. Comente con el médico de su hijo las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable en niños menores de 5 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty Omicron XBB.1.5
Informe al médico de su hijo o farmacéutico si su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Embarazo y lactancia
Si su hija está embarazada, informe al médico de su hija, enfermero o farmacéutico antes de que su hija reciba esta vacuna.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante el embarazo. Sin embargo, una amplia cantidad de información sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado efectos negativos sobre el embarazo ni en el recién nacido. Aunque la información sobre los efectos en el embarazo o el recién nacido después de la vacunación durante el primer trimestre es

limitada, no se ha observado ningún cambio en el riesgo de aborto espontáneo. Comirnaty Omicron XBB.1.5 se puede utilizar durante el embarazo.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante la lactancia. Sin embargo, no se prevén efectos en el recién nacido/niño lactante. Los datos sobre mujeres que estaban en periodo de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han demostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede ser utilizado durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad de su hijo para utilizar máquinas o realizar actividades tales como montar en bicicleta. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de reanudar actividades que requieran la plena atención de su hijo.

3. Cómo se administra Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 se administra tras la dilución en forma de inyección de 0,2 ml en un músculo del brazo de su hijo.

Su hijo recibirá 1 inyección, independientemente de que haya recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19.

Si su hijo ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty Omicron XBB.1.5 hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5, pregunte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- lugar de inyección: dolor, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
- diarrea

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- náuseas, vómitos
- enrojecimiento en el lugar de inyección («muy frecuente» en niños de entre 5 y 11 años de edad)
- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- dolor en el brazo

- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- disminución del apetito
- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty Omicron XBB.1.5

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibe congelada a entre –90 °C y –60 °C. La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 4 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados): Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir puede conservarse y transportarse refrigerado a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). El embalaje exterior se debe marcar con la nueva fecha de caducidad a entre 2 °C y 8 °C. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Tras la dilución, conservar la vacuna a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desechar la vacuna no utilizada.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles en la dilución o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty Omicron XBB.1.5

- El principio activo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denomina raxtozinamerán. Tras la dilución, el vial contiene 10 dosis de 0,2 ml con 10 microgramos de raxtozinamerán cada una.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) de color entre blanco y blanquecino que se presenta en un vial multidosis de 10 dosis, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color naranja con un precinto de aluminio.

Tamaño del envase: 10 viales.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Administre Comirnaty Omicron XBB.1.5 por vía intramuscular tras la dilución como dosis única de 0,2 ml independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.
Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty Omicron XBB.1.5 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color naranja** y que el **nombre del producto es Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable** (niños de entre 5 y 11 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 4 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Dilución

- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.
- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con **1,3 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)**, utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.

- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 1,3 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Los viales diluidos se deben marcar con la **fecha y hora de eliminación** apropiadas.
- **Tras la dilución**, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de **12 horas**.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

Preparación de dosis de 0,2 ml
- Tras la dilución, el vial contiene 2,6 ml a partir de los cuales se pueden extraer 10 dosis de 0,2 ml.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga 0,2 ml de Comirnaty Omicron XBB.1.5 para los niños de entre 5 y 11 años de edad. Para extraer 10 dosis de un mismo vial se deben utilizar **jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,2 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,2 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Eliminación
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis dispersión inyectable
Niños de entre 5 y 11 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
raxtozinamerán

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera su hijo tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo reciba esta vacuna, porque contiene información importante para su hijo.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty Omicron XBB.1.5 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Cómo se administra Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty Omicron XBB.1.5 y para qué se utiliza

Comirnaty Omicron XBB.1.5 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis dispersión inyectable se administra a niños de entre 5 y 11 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty Omicron XBB.1.5 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle a su hijo la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 no se debe administrar
- si su hijo es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero antes de que su hijo reciba la vacuna si su hijo:

- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;
- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, su hijo puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará su hijo protegido.

La eficacia de Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty Omicron XBB.1.5. En estos casos, su hijo debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, los contactos estrechos de su hijo deberían vacunarse según proceda. Comente con el médico de su hijo las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis dispersión inyectable en niños menores de 5 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty Omicron XBB.1.5
Informe al médico de su hijo o farmacéutico si su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Embarazo y lactancia
Si su hija está embarazada, informe al médico de su hija, enfermero o farmacéutico antes de que su hija reciba esta vacuna.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante el embarazo. Sin embargo, una amplia cantidad de información sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado efectos negativos sobre el embarazo ni en el recién nacido. Aunque la información sobre

los efectos en el embarazo o el recién nacido después de la vacunación durante el primer trimestre es limitada, no se ha observado ningún cambio en el riesgo de aborto espontáneo. Comirnaty Omicron XBB.1.5 se puede utilizar durante el embarazo.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante la lactancia. Sin embargo, no se prevén efectos en el recién nacido/niño lactante. Los datos sobre mujeres que estaban en periodo de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han demostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede ser utilizado durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad de su hijo para utilizar máquinas o realizar actividades tales como montar en bicicleta. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de reanudar actividades que requieran la plena atención de su hijo.

3. Cómo se administra Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 se administra en forma de inyección de 0,3 ml en un músculo del brazo de su hijo.

Su hijo recibirá 1 inyección, independientemente de que haya recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19.

Si su hijo ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty Omicron XBB.1.5 hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5, pregunte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- lugar de inyección: dolor, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
- diarrea

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- náuseas, vómitos
- enrojecimiento en el lugar de inyección («muy frecuente» en niños de entre 5 y 11 años de edad)
- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia

- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- disminución del apetito
- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty Omicron XBB.1.5

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C. La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Viales monodosis: Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales monodosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales multidosis: Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 6 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados): Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir se puede conservar y transportar refrigerado a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). El embalaje externo se debe marcar con la nueva fecha de caducidad a entre 2 °C y 8 °C. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Viales abiertos: Tras la primera punción, conservar la vacuna a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desechar la vacuna no utilizada.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty Omicron XBB.1.5

- El principio activo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denomina raxtozinamerán.
  - Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml con 10 microgramos de raxtozinamerán por dosis.
  - Un vial multidosis contiene 6 dosis de 0,3 ml con 10 microgramos de raxtozinamerán por dosis.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) entre transparente y ligeramente opalescente que se presenta en:

- un vial monodosis de 1 dosis, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico flip-off de color azul con un precinto de aluminio; o
- un vial multidosis de 6 dosis, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico flip-off de color azul con un precinto de aluminio.

Tamaño del envase de viales monodosis: 10 viales.
Tamaño del envase de viales multidosis: 10 viales.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemania
Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:
Administre Comirnaty Omicron XBB.1.5 por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso
Comirnaty Omicron XBB.1.5 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color azul** y que el **nombre del producto es Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis dispersión inyectable** (niños de entre 5 y 11 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
  - Viales monodosis: un envase de 10 viales monodosis puede tardar 2 horas en descongelarse.
  - Viales multidosis: un envase de 10 viales multidosis puede tardar 6 horas en descongelarse.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de

luz ambiental.

Preparación de dosis de 0,3 ml

- Mezcle suavemente los viales invirtiéndolos diez veces antes de su uso. No los agite.
- Antes de mezclarla, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas de color entre blanco y blanquecino.
- Después de mezclarla, la vacuna debe tener el aspecto de una dispersión entre transparente y ligeramente opalescente sin partículas visibles. No utilice la vacuna si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo:
  - Viales monodosis
    - Extraiga una dosis única de 0,3 ml de vacuna.
    - Deseche el vial y el volumen sobrante.
  - Viales multidosis
    - Los viales multidosis contienen 6 dosis de 0,3 ml cada una.
    - Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
    - Extraiga 0,3 ml de Comirnaty Omicron XBB.1.5 para los niños de entre 5 y 11 años de edad.

  Para extraer 6 dosis de un mismo vial se deben **utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Anote la hora y la fecha apropiadas en el vial. Deseche la vacuna que no ha sido utilizada 12 horas después de la primera punción.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
Lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
raxtozinamerán

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera su hijo tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo reciba esta vacuna, porque contiene información importante para su hijo.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty Omicron XBB.1.5 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Cómo se administra Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty Omicron XBB.1.5 y para qué se utiliza

Comirnaty Omicron XBB.1.5 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable se administra a lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty Omicron XBB.1.5 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle a su hijo la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 no se debe administrar
- si su hijo es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero antes de que su hijo reciba la vacuna si su hijo:

- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;
- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, su hijo puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará su hijo protegido.

La eficacia de Comirnaty puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty. En estos casos, su hijo debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, los contactos estrechos de su hijo deberían vacunarse según proceda. Comente con el médico de su hijo las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable en niños menores de entre 5 y 11 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para niños de entre 5 y 11 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty Omicron XBB.1.5
Informe al médico de su hijo o farmacéutico si su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Embarazo y lactancia
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable no está indicado en personas mayores de 5 años de edad.

Para información detallada sobre el uso en personas mayores de 5 años de edad, consultar el prospecto de otras formulaciones.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad de su hijo para utilizar máquinas o realizar actividades tales como montar en bicicleta. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de reanudar actividades que requieran la plena atención de su hijo.

3. Cómo se administra Comirnaty Omicron XBB.1.5

Si su hijo es un lactante de entre 6 meses y menos de 12 meses de edad, recibirá Comirnaty Omicron XBB.1.5 con una **cápsula de cierre de color granate** tras la dilución en forma de inyección de **0,2 ml** en un músculo del muslo . Si su hijo es un lactante o un niño de 1 año de edad o mayor, recibirá Comirnaty Omicron XBB.1.5 con una **cápsula de cierre de color granate** tras la dilución en forma de inyección de **0,2 ml** en un músculo del muslo o en un músculo del brazo.

Si su hijo no ha completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o no ha tenido la COVID-19 anteriormente, recibirá un máximo de tres inyecciones (el número total de dosis necesarias como pauta primaria). Se recomienda recibir la segunda dosis 3 semanas después de la primera dosis, seguida de una tercera dosis al menos 8 semanas después de la segunda dosis, para completar la pauta primaria.

Si su hijo ha completado previamente una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o ha tenido la COVID-19, recibirá 1 inyección. Si su hijo ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty Omicron XBB.1.5 hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si su hijo cumple 5 años de edad entre sus dosis de la pauta primaria, deberá completar la pauta primaria con el mismo nivel de dosis de 3 microgramos.

Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Intercambiabilidad
Su hijo puede recibir cualquier vacuna Comirnaty previa o actual para la pauta primaria. Su hijo no debe recibir más del número total de dosis necesarias como pauta primaria. Su hijo solo debe recibir la pauta primaria una vez.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5, pregunte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- irritabilidad (entre 6 meses y < 2 años)
- lugar de inyección: dolor/dolor a la palpación, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- somnolencia (entre 6 meses y < 2 años)
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
- diarrea

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- náuseas, vómitos

- enrojecimiento en el lugar de inyección («muy frecuente» en niños de entre 6 meses y 11 años de edad)
- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea («frecuente» en niños de entre 6 meses y < 2 años de edad) o picor
- disminución del apetito («muy frecuente» en niños de entre 6 meses y < 2 años de edad)
- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty Omicron XBB.1.5

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibe congelada a entre –90 °C y –60 °C. La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados): Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir puede conservarse y transportarse refrigerado a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). El embalaje exterior se debe marcar con la nueva fecha de caducidad a entre 2 °C y 8 °C. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Tras la dilución, conservar la vacuna a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desechar la vacuna no utilizada.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles en la dilución o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty Omicron XBB.1.5

- El principio activo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denomina raxtozinamerán. Tras la dilución, el vial con una **cápsula de cierre de color granate** contiene **10 dosis de 0,2 ml** con 3 microgramos de raxtozinamerán cada una.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase
La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) de color entre blanco y blanquecino que se presenta en un vial multidosis de **10 dosis**, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una **cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color granate** con un precinto de aluminio.

Tamaño del envase: 10 viales.

Titular de la autorización de comercialización
BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemania
Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Si el niño no ha completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o no tiene antecedentes de infección previa por el SARS-CoV-2, administre Comirnaty Omicron XBB.1.5 con una **cápsula de cierre de color granate** por vía intramuscular tras la dilución como pauta primaria de un máximo de 3 dosis (el número total de dosis necesarias como pauta primaria); la segunda dosis se administra 3 semanas después de la primera dosis seguida de una tercera dosis al menos 8 semanas después de la segunda dosis para completar la pauta primaria.

Si el niño ha completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o tiene antecedentes de infección previa por el SARS-CoV-2, administre Comirnaty Omicron XBB.1.5 con una **cápsula de cierre de color granate** por vía intramuscular tras la dilución como dosis única de **0,2 ml**. Si la persona ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, debe recibir una dosis de Comirnaty Omicron XBB.1.5 al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty Omicron XBB.1.5 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color granate** y que el **nombre del producto es Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable** (lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta o una cápsula de cierre de un color diferente, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 2 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Dilución para un vial con una cápsula de cierre de color granate

- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.
- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con **2,2 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)**, utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.
- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 2,2 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Los viales diluidos se deben marcar con la **fecha y hora de eliminación** apropiadas.
- **Tras la dilución**, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de **12 horas**.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

Preparación de dosis de 0,2 ml utilizando un vial con una cápsula de cierre de color granate

- Tras la dilución, el vial contiene 2,6 ml a partir de los cuales se pueden extraer **10 dosis de 0,2 ml**.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga **0,2 ml** de Comirnaty Omicron XBB.1.5 para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad.
  Para extraer 10 dosis de un mismo vial se deben utilizar **jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener **0,2 ml** de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de **0,2 ml**, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
Lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
raxtozinamerán

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera su hijo tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo reciba esta vacuna, porque contiene información importante para su hijo.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty Omicron XBB.1.5 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Cómo se administra Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty Omicron XBB.1.5 y para qué se utiliza

Comirnaty Omicron XBB.1.5 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable se administra a lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty Omicron XBB.1.5 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle a su hijo la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 no se debe administrar
- si su hijo es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero antes de que su hijo reciba la vacuna si su hijo:

- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;
- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, su hijo puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará su hijo protegido.

La eficacia de Comirnaty puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty. En estos casos, su hijo debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, los contactos estrechos de su hijo deberían vacunarse según proceda. Comente con el médico de su hijo las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable en niños menores de entre 5 y 11 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para niños de entre 5 y 11 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty Omicron XBB.1.5
Informe al médico de su hijo o farmacéutico si su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Embarazo y lactancia
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable no está indicado en personas mayores de 5 años de edad.

Para información detallada sobre el uso en personas mayores de 5 años de edad, consultar el prospecto de otras formulaciones.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad de su hijo para utilizar máquinas o realizar actividades tales como montar en bicicleta. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de reanudar actividades que requieran la plena atención de su hijo.

3. Cómo se administra Comirnaty Omicron XBB.1.5

Si su hijo es un lactante de entre 6 meses y menos de 12 meses de edad, recibirá Comirnaty Omicron XBB.1.5 con una **cápsula de cierre de color amarillo** tras la dilución en forma de inyección de **0,3 ml** en un músculo del muslo . Si su hijo es un lactante o un niño de 1 año de edad o mayor, recibirá Comirnaty Omicron XBB.1.5 con una **cápsula de cierre de color amarillo** tras la dilución en forma de inyección de **0,3 ml** en un músculo del muslo o en un músculo del brazo.

Si su hijo no ha completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o no ha tenido la COVID-19 anteriormente, recibirá un máximo de tres inyecciones (el número total de dosis necesarias como pauta primaria). Se recomienda recibir la segunda dosis 3 semanas después de la primera dosis, seguida de una tercera dosis al menos 8 semanas después de la segunda dosis, para completar la pauta primaria.

Si su hijo ha completado previamente una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o ha tenido la COVID-19, recibirá 1 inyección. Si su hijo ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty Omicron XBB.1.5 hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si su hijo cumple 5 años de edad entre sus dosis de la pauta primaria, deberá completar la pauta primaria con el mismo nivel de dosis de 3 microgramos.

Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Intercambiabilidad
Su hijo puede recibir cualquier vacuna Comirnaty previa o actual para la pauta primaria. Su hijo no debe recibir más del número total de dosis necesarias como pauta primaria. Su hijo solo debe recibir la pauta primaria una vez.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty Omicron XBB.1.5, pregunte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty Omicron XBB.1.5 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- irritabilidad (entre 6 meses y < 2 años)
- lugar de inyección: dolor/dolor a la palpación, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- somnolencia (entre 6 meses y < 2 años)
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
- diarrea

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- náuseas, vómitos

- enrojecimiento en el lugar de inyección («muy frecuente» en niños de entre 6 meses y 11 años de edad)
- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea («frecuente» en niños de entre 6 meses y < 2 años de edad) o picor
- disminución del apetito («muy frecuente» en niños de entre 6 meses y < 2 años de edad)
- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty Omicron XBB.1.5

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibe congelada a entre –90 °C y –60 °C. La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados): Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir puede conservarse y transportarse refrigerado a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). El embalaje exterior se debe marcar con la nueva fecha de caducidad a entre 2 °C y 8 °C. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Tras la dilución, conservar la vacuna a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desechar la vacuna no utilizada.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles en la dilución o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty Omicron XBB.1.5

- El principio activo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denomina raxtozinamerán. Tras la dilución, el vial con una **cápsula de cierre de color amarillo** contiene **3 dosis de 0,3 ml** con 3 microgramos de raxtozinamerán cada una.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase
La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) de color entre blanco y blanquecino que se presenta en un vial multidosis de **3 dosis**, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una **cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color amarillo** con un precinto de aluminio.

Tamaño del envase: 10 viales.

Titular de la autorización de comercialización
BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemania
Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Si el niño no ha completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o no tiene antecedentes de infección previa por el SARS-CoV-2, administre Comirnaty Omicron XBB.1.5 con una **cápsula de cierre de color amarillo** por vía intramuscular tras la dilución como pauta primaria de un máximo de 3 dosis (el número total de dosis necesarias como pauta primaria); la segunda dosis se administra 3 semanas después de la primera dosis seguida de una tercera dosis al menos 8 semanas después de la segunda dosis para completar la pauta primaria.

Si el niño ha completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o tiene antecedentes de infección previa por el SARS-CoV-2, administre Comirnaty Omicron XBB.1.5 con una **cápsula de cierre de color amarillo** por vía intramuscular tras la dilución como dosis única de **0,3 ml**. Si la persona ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, debe recibir una dosis de Comirnaty Omicron XBB.1.5 al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty Omicron XBB.1.5 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color amarillo** y que el **nombre del producto es Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable** (lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta o una cápsula de cierre de un color diferente, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 2 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Dilución para un vial con una cápsula de cierre de color amarillo

- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.
- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con**1,1 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)**, utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.
- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 1,1 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Los viales diluidos se deben marcar con la **fecha y hora de eliminación** apropiadas.
- **Tras la dilución**, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de **12 horas**.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

Preparación de dosis de 0,3 ml utilizando un vial con una cápsula de cierre de color amarillo

- Tras la dilución, el vial contiene 1,58 ml a partir de los cuales se pueden extraer **3 dosis** de **0,3 ml**.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga **0,3 ml** de Comirnaty Omicron XBB.1.5 para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Se pueden utilizar **jeringas y agujas convencionales** para extraer 3 dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener **0,3 ml** de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de **0,3 ml**, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty JN.1 30 microgramos/dosis dispersión inyectable
Adultos y adolescentes a partir de 12 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
bretovamerán

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir esta vacuna, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty JN.1 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty JN.1
3. Cómo se administra Comirnaty JN.1
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty JN.1
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty JN.1 y para qué se utiliza

Comirnaty JN.1 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Comirnaty JN.1 30 microgramos/dosis dispersión inyectable se administra a adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty JN.1 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 no se debe administrar
- si es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir la vacuna si:
- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;

- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty JN.1 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará usted protegido.

La eficacia de Comirnaty JN.1 puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si usted está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty JN.1. En estos casos, debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, sus contactos estrechos deberían vacunarse según proceda. Comente con su médico las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty JN.1 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en niños menores de 12 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para lactantes de 6 meses de edad y mayores y niños menores de 12 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty JN.1
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Comirnaty JN.1 se puede administrar al mismo tiempo que una vacuna antigripal.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, informe a su médico, enfermero o farmacéutico antes de recibir esta vacuna.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty JN.1 durante el embarazo. Sin embargo, una amplia cantidad de información sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado efectos negativos sobre el embarazo ni en el recién nacido. Aunque la información sobre los efectos en el embarazo o el recién nacido después de la vacunación durante el primer trimestre es limitada, no se ha observado ningún cambio en el riesgo de aborto espontáneo. Comirnaty JN.1 se puede utilizar durante el embarazo.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty JN.1 durante la lactancia. Sin embargo, no se prevén efectos en el recién nacido/niño lactante. Los datos sobre mujeres que estaban en periodo de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han demostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty JN.1 puede ser utilizado durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo se administra Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 se administra en forma de inyección de 0,3 ml en un músculo del brazo.

Recibirá 1 inyección, independientemente de que haya recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19.

Si ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty JN.1 hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si usted está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty JN.1.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty JN.1, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty JN.1 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- lugar de inyección: dolor, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
-
- diarrea

Algunos de estos efectos adversos fueron ligeramente más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que en adultos.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- enrojecimiento en el lugar de inyección
- náuseas, vómitos
- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- disminución del apetito

- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty JN.1

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C. La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Viales monodosis: Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales monodosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales multidosis: Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 6 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados): Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir se puede conservar y transportar refrigerado a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). El embalaje externo se debe marcar con la nueva fecha de caducidad a entre 2 °C y 8 °C. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Viales abiertos: Tras la primera punción, conservar la vacuna a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desechar la vacuna no utilizada.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty JN.1

- El principio activo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denomina bretovamerán.
  - Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml con 30 microgramos de bretovamerán cada una.
  - Un vial multidosis contiene 6 dosis de 0,3 ml con 30 microgramos de bretovamerán cada una.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) de color entre blanco y blanquecino que se presenta en:

- un vial monodosis de 1 dosis transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico flip-off de color gris con un precinto de aluminio; o
- un vial multidosis de 6 dosis, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico flip-off de color gris con un precinto de aluminio.

Tamaño del envase de viales monodosis: 10 viales.
Tamaño del envase de viales multidosis: 10 viales.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemania
Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:
Administre Comirnaty JN.1 por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty JN.1 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Se pueden administrar dosis adicionales en personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso
Comirnaty JN.1 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color gris** y que el **nombre del producto es Comirnaty JN.1 30 microgramos/dosis dispersión inyectable** (personas de 12 años de edad y mayores)**.**
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
  - Viales monodosis: un envase de 10 viales monodosis puede tardar 2 horas en descongelarse.
  - Viales multidosis: un envase de 10 viales multidosis puede tardar 6 horas en descongelarse.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Preparación de dosis de 0,3 ml

- Mezcle suavemente los viales invirtiéndolos diez veces antes de su uso. No los agite.

- Antes de mezclarla, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas de color entre blanco y blanquecino.
- Después de mezclarla, la vacuna debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo:
  - Viales monodosis
    - Extraiga una dosis única de 0,3 ml de vacuna.
    - Deseche el vial y el volumen sobrante.
  - Viales multidosis
    - Los viales multidosis contienen 6 dosis de 0,3 ml cada una.
    - Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
    - Extraiga 0,3 ml de Comirnaty JN.1.

  Para extraer 6 dosis de un mismo vial se deben **utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Anote la hora y la fecha apropiadas en el vial. Deseche la vacuna que no ha sido utilizada 12 horas después de la primera punción.

<u>Eliminación</u>
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty JN.1 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en jeringa precargada (plástico)
Adultos y adolescentes a partir de 12 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
bretovamerán

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir esta vacuna, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty JN.1 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty JN.1
3. Cómo se administra Comirnaty JN.1
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty JN.1
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty JN.1 y para qué se utiliza

Comirnaty JN.1 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Comirnaty JN.1 30 microgramos/dosis dispersión inyectable se administra a adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty JN.1 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 no se debe administrar
- si es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir la vacuna si:
- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;

- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty JN.1 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará usted protegido.

La eficacia de Comirnaty JN.1 puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si usted está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty JN.1. En estos casos, debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, sus contactos estrechos deberían vacunarse según proceda. Comente con su médico las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty JN.1 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en niños menores de 12 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para lactantes de 6 meses de edad y mayores y niños menores de 12 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty JN.1
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Comirnaty JN.1 se puede administrar al mismo tiempo que una vacuna antigripal.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, informe a su médico, enfermero o farmacéutico antes de recibir esta vacuna.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty JN.1 durante el embarazo. Sin embargo, una amplia cantidad de información sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado efectos negativos sobre el embarazo ni en el recién nacido. Aunque la información sobre los efectos en el embarazo o el recién nacido después de la vacunación durante el primer trimestre es limitada, no se ha observado ningún cambio en el riesgo de aborto espontáneo. Comirnaty JN.1 se puede utilizar durante el embarazo.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty JN.1 durante la lactancia. Sin embargo, no se prevén efectos en el recién nacido/niño lactante. Los datos sobre mujeres que estaban en periodo de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han demostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty JN.1 puede ser utilizado durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo se administra Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 se administra en forma de inyección de 0,3 ml en un músculo del brazo.

Recibirá 1 inyección, independientemente de que haya recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19.

Si ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty JN.1 hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si usted está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty JN.1.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty JN.1, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty JN.1 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- lugar de inyección: dolor, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
-
- diarrea

Algunos de estos efectos adversos fueron ligeramente más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que en adultos.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- enrojecimiento en el lugar de inyección
- náuseas, vómitos
- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- disminución del apetito

- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty JN.1

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C. La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Jeringas precargadas de plástico congeladas: Se deben descongelar antes de usarlas. Un envase de 10 jeringas precargadas se puede descongelar a entre 2 °C y 8 °C. Puede tardar 2 horas en descongelarse. Asegúrese de que las jeringas precargadas están completamente descongeladas antes de usarlas.

De forma alternativa, un envase de 10 jeringas precargadas se puede descongelar durante 60 minutos a temperatura ambiente (hasta 30 °C).

Si se descongela una jeringa precargada individual fuera de la caja a temperatura ambiente (hasta 30 °C), se debe usar inmediatamente.

Jeringas precargadas de plástico descongeladas (previamente congeladas): Una vez extraídas del congelador, las jeringas precargadas se pueden conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). Al pasar las jeringas precargadas a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad de la caja. Si se reciben a entre 2 °C y 8 °C, compruebe que se ha actualizado la fecha de caducidad. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, las jeringas precargadas descongeladas se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C y se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty JN.1

- El principio activo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denomina bretovamerán.
  - Cada jeringa precargada contiene 1 dosis de 0,3 ml con 30 microgramos de bretovamerán.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) de color entre blanco y blanquecino que se presenta en una jeringa precargada (jeringa de plástico de copolímero de olefina cíclica de 1 ml de longitud) con un tapón de émbolo (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de la punta (goma de bromobutilo sintética) sin aguja.

Tamaño del envase: 10 jeringas precargadas.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:
Administre Comirnaty JN.1 por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty JN.1 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Se pueden administrar dosis adicionales en personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso
Comirnaty JN.1 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

Instrucciones aplicables a las jeringas precargadas

Jeringas precargadas de plástico
- Las jeringas precargadas congeladas se deben descongelar completamente antes de usarlas.
  - Un envase de 10 jeringas precargadas se puede descongelar a entre 2 °C y 8 °C. Puede tardar 2 horas en descongelarse.
  - De forma alternativa, una caja de 10 jeringas precargadas congeladas se puede descongelar durante 60 minutos a temperatura ambiente (hasta 30 °C).
- Si se descongela una jeringa precargada individual fuera de la caja a temperatura ambiente (hasta 30 °C), se debe usar inmediatamente.
- Al pasar las jeringas precargadas a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad en la caja. Si se reciben a entre 2 °C y 8 °C, compruebe que se ha actualizado la fecha de caducidad.
- Las jeringas precargadas descongeladas (previamente congeladas) se pueden conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.
- Antes del uso, las jeringas precargadas descongeladas se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C y se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.
- Retire la cápsula de cierre de la punta girando lentamente la cápsula de cierre en sentido contrario al de las agujas del reloj. No agite la jeringa precargada. Acople una aguja adecuada para inyección intramuscular y administre todo el volumen.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty JN.1 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en jeringa precargada (vidrio)
Adultos y adolescentes a partir de 12 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
bretovamerán

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir esta vacuna, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty JN.1 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty JN.1
3. Cómo se administra Comirnaty JN.1
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty JN.1
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty JN.1 y para qué se utiliza

Comirnaty JN.1 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Comirnaty JN.1 30 microgramos/dosis dispersión inyectable se administra a adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty JN.1 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 no se debe administrar
- si es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir la vacuna si:
- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;

- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty JN.1 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará usted protegido.

La eficacia de Comirnaty JN.1 puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si usted está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty JN.1. En estos casos, debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, sus contactos estrechos deberían vacunarse según proceda. Comente con su médico las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty JN.1 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en niños menores de 12 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para lactantes de 6 meses de edad y mayores y niños menores de 12 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty JN.1
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Comirnaty JN.1 se puede administrar al mismo tiempo que una vacuna antigripal.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, informe a su médico, enfermero o farmacéutico antes de recibir esta vacuna.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty JN.1 durante el embarazo. Sin embargo, una amplia cantidad de información sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado efectos negativos sobre el embarazo ni en el recién nacido. Aunque la información sobre los efectos en el embarazo o el recién nacido después de la vacunación durante el primer trimestre es limitada, no se ha observado ningún cambio en el riesgo de aborto espontáneo. Comirnaty JN.1 se puede utilizar durante el embarazo.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty JN.1 durante la lactancia. Sin embargo, no se prevén efectos en el recién nacido/niño lactante. Los datos sobre mujeres que estaban en periodo de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han demostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty JN.1 puede ser utilizado durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo se administra Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 se administra en forma de inyección de 0,3 ml en un músculo del brazo.

Recibirá 1 inyección, independientemente de que haya recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19.

Si ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty JN.1 hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si usted está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty JN.1.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty JN.1, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty JN.1 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- lugar de inyección: dolor, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
-
- diarrea

Algunos de estos efectos adversos fueron ligeramente más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que en adultos.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- enrojecimiento en el lugar de inyección
- náuseas, vómitos
- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- disminución del apetito

- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty JN.1

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD.

Conservar a entre 2 °C y 8 °C. NO CONGELAR.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibirá y conservará a entre 2 °C y 8 °C (solo refrigerada).

Antes del uso, las jeringas precargadas se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C y se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty JN.1

- El principio activo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denomina bretovamerán.
  - Cada jeringa precargada contiene 1 dosis de 0,3 ml con 30 microgramos de bretovamerán cada una.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase
La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) de color entre blanco y blanquecino que se presenta en una jeringa precargada (jeringa de vidrio de tipo I) con un tapón de émbolo (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de la punta (goma de bromobutilo sintética) sin aguja.

Tamaño del envase: 10 jeringas precargadas.

Titular de la autorización de comercialización
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemania
Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840

- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:
Administre Comirnaty JN.1 por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty JN.1 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Se pueden administrar dosis adicionales en personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso
Comirnaty JN.1 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

Instrucciones aplicables a las jeringas precargadas

Jeringas precargadas de vidrio
- Antes del uso, las jeringas precargadas se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C y se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.
- Retire la cápsula de cierre de la punta girando lentamente la cápsula de cierre en sentido contrario al de las agujas del reloj. No agite la jeringa precargada. Acople una aguja adecuada para inyección intramuscular y administre todo el volumen.

Eliminación
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty JN.1 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
Niños de entre 5 y 11 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
bretovamerán

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera su hijo tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo reciba esta vacuna, porque contiene información importante para su hijo.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty JN.1 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty JN.1
3. Cómo se administra Comirnaty JN.1
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty JN.1
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty JN.1 y para qué se utiliza

Comirnaty JN.1 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Comirnaty JN.1 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable se administra a niños de entre 5 y 11 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty JN.1 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle a su hijo la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 no se debe administrar
- si su hijo es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero antes de que su hijo reciba la vacuna si su hijo:

- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;
- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, su hijo puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty JN.1 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará su hijo protegido.

La eficacia de Comirnaty JN.1 puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty JN.1. En estos casos, su hijo debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, los contactos estrechos de su hijo deberían vacunarse según proceda. Comente con el médico de su hijo las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty JN.1 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable en niños menores de 5 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty JN.1
Informe al médico de su hijo o farmacéutico si su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Embarazo y lactancia
Si su hija está embarazada, informe al médico de su hija, enfermero o farmacéutico antes de que su hija reciba esta vacuna.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty JN.1 durante el embarazo. Sin embargo, una amplia cantidad de información sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado efectos negativos sobre el embarazo ni en el recién nacido. Aunque la información sobre los efectos en el embarazo o el recién nacido después de la vacunación durante el primer trimestre es limitada, no se

ha observado ningún cambio en el riesgo de aborto espontáneo. Comirnaty JN.1 se puede utilizar durante el embarazo.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty JN.1 durante la lactancia. Sin embargo, no se prevén efectos en el recién nacido/niño lactante. Los datos sobre mujeres que estaban en periodo de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han demostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty JN.1 puede ser utilizado durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad de su hijo para utilizar máquinas o realizar actividades tales como montar en bicicleta. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de reanudar actividades que requieran la plena atención de su hijo.

3. Cómo se administra Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 se administra tras la dilución en forma de inyección de 0,2 ml en un músculo del brazo de su hijo.

Su hijo recibirá 1 inyección, independientemente de que haya recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19.

Si su hijo ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty JN.1 hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty JN.1.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty JN.1, pregunte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty JN.1 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- lugar de inyección: dolor, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
- diarrea

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- náuseas, vómitos
- enrojecimiento en el lugar de inyección («muy frecuente» en niños de entre 5 y 11 años de edad)
- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- dolor en el brazo
- insomnio

- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- disminución del apetito
- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty JN.1

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibe congelada a entre –90 °C y –60 °C. La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 4 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados): Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir puede conservarse y transportarse refrigerado a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). El embalaje exterior se debe marcar con la nueva fecha de caducidad a entre 2 °C y 8 °C. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Tras la dilución, conservar la vacuna a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desechar la vacuna no utilizada.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles en la dilución o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty JN.1

- El principio activo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denomina bretovamerán. Tras la dilución, el vial contiene 10 dosis de 0,2 ml con 10 microgramos de bretovamerán cada una.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) de color entre blanco y blanquecino que se presenta en un vial multidosis de 10 dosis, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color naranja con un precinto de aluminio.

Tamaño del envase: 10 viales.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Administre Comirnaty JN.1 por vía intramuscular tras la dilución como dosis única de 0,2 ml independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty JN.1 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty JN.1 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color naranja** y que el **nombre del producto es Comirnaty JN.1 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable** (niños de entre 5 y 11 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 4 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Dilución

- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.
- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con **1,3 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)**, utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.

- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 1,3 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Los viales diluidos se deben marcar con la **fecha y hora de eliminación** apropiadas.
- **Tras la dilución**, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de **12 horas**.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

Preparación de dosis de 0,2 ml
- Tras la dilución, el vial contiene 2,6 ml a partir de los cuales se pueden extraer 10 dosis de 0,2 ml.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga 0,2 ml de Comirnaty JN.1 para los niños de entre 5 y 11 años de edad.
  Para extraer 10 dosis de un mismo vial se deben utilizar **jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,2 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,2 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Eliminación
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty JN.1 10 microgramos/dosis dispersión inyectable
Niños de entre 5 y 11 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
bretovamerán

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera su hijo tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo reciba esta vacuna, porque contiene información importante para su hijo.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty JN.1 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty JN.1
3. Cómo se administra Comirnaty JN.1
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty JN.1
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty JN.1 y para qué se utiliza

Comirnaty JN.1 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Comirnaty JN.1 10 microgramos/dosis dispersión inyectable se administra a niños de entre 5 y 11 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty JN.1 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle a su hijo la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 no se debe administrar
- si su hijo es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero antes de que su hijo reciba la vacuna si su hijo:

- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;
- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, su hijo puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty JN.1 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará su hijo protegido.

La eficacia de Comirnaty JN.1 puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty JN.1. En estos casos, su hijo debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, los contactos estrechos de su hijo deberían vacunarse según proceda. Comente con el médico de su hijo las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty JN.1 10 microgramos/dosis dispersión inyectable en niños menores de 5 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty JN.1
Informe al médico de su hijo o farmacéutico si su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Embarazo y lactancia
Si su hija está embarazada, informe al médico de su hija, enfermero o farmacéutico antes de que su hija reciba esta vacuna.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty JN.1 durante el embarazo. Sin embargo, una amplia cantidad de información sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado efectos negativos sobre el embarazo ni en el recién nacido. Aunque la información sobre los efectos en el embarazo o el recién nacido después de la vacunación durante el primer trimestre es limitada, no se

ha observado ningún cambio en el riesgo de aborto espontáneo. Comirnaty JN.1 se puede utilizar durante el embarazo.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty JN.1 durante la lactancia. Sin embargo, no se prevén efectos en el recién nacido/niño lactante. Los datos sobre mujeres que estaban en periodo de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han demostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty JN.1 puede ser utilizado durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad de su hijo para utilizar máquinas o realizar actividades tales como montar en bicicleta. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de reanudar actividades que requieran la plena atención de su hijo.

3. Cómo se administra Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 se administra en forma de inyección de 0,3 ml en un músculo del brazo de su hijo.

Su hijo recibirá 1 inyección, independientemente de que haya recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19.

Si su hijo ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty JN.1 hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty JN.1.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty JN.1, pregunte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty JN.1 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- lugar de inyección: dolor, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
- diarrea

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- náuseas, vómitos
- enrojecimiento en el lugar de inyección («muy frecuente» en niños de entre 5 y 11 años de edad)
- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección

- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- disminución del apetito
- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty JN.1

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C. La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Viales monodosis: Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales monodosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales multidosis: Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 6 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados): Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir se puede conservar y transportar refrigerado a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). El embalaje externo se debe marcar con la nueva fecha de caducidad a entre 2 °C y 8 °C. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Viales abiertos: Tras la primera punción, conservar la vacuna a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desechar la vacuna no utilizada.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty JN.1

- El principio activo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denomina bretovamerán.
  - Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml con 10 microgramos de bretovamerán por dosis.
  - Un vial multidosis contiene 6 dosis de 0,3 ml con 10 microgramos de bretovamerán por dosis.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) entre transparente y ligeramente opalescente que se presenta en:

- un vial monodosis de 1 dosis, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico flip-off de color azul con un precinto de aluminio; o
- un vial multidosis de 6 dosis, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico flip-off de color azul con un precinto de aluminio.

Tamaño del envase de viales monodosis: 10 viales.
Tamaño del envase de viales multidosis: 10 viales.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemania
Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:
Administre Comirnaty JN.1 por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty JN.1 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso
Comirnaty JN.1 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color azul** y que el **nombre del producto es Comirnaty JN.1 10 microgramos/dosis dispersión inyectable** (niños de entre 5 y 11 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
  - Viales monodosis: un envase de 10 viales monodosis puede tardar 2 horas en descongelarse.
  - Viales multidosis: un envase de 10 viales multidosis puede tardar 6 horas en descongelarse.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Preparación de dosis de 0,3 ml

- Mezcle suavemente los viales invirtiéndolos diez veces antes de su uso. No los agite.

- Antes de mezclarla, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas de color entre blanco y blanquecino.
- Después de mezclarla, la vacuna debe tener el aspecto de una dispersión entre transparente y ligeramente opalescente sin partículas visibles. No utilice la vacuna si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo:
  - Viales monodosis
    - Extraiga una dosis única de 0,3 ml de vacuna.
    - Deseche el vial y el volumen sobrante.
  - Viales multidosis
    - Los viales multidosis contienen 6 dosis de 0,3 ml cada una.
    - Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
    - Extraiga 0,3 ml de Comirnaty JN.1 para los niños de entre 5 y 11 años de edad.

  Para extraer 6 dosis de un mismo vial se deben **utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Anote la hora y la fecha apropiadas en el vial. Deseche la vacuna que no ha sido utilizada 12 horas después de la primera punción.

Eliminación
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty JN.1 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
Lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
bretovamerán

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera su hijo tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo reciba esta vacuna, porque contiene información importante para su hijo.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty JN.1 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty JN.1
3. Cómo se administra Comirnaty JN.1
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty JN.1
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty JN.1 y para qué se utiliza

Comirnaty JN.1 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Comirnaty JN.1 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable se administra a lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty JN.1 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle a su hijo la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 no se debe administrar
- si su hijo es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero antes de que su hijo reciba la vacuna si su hijo:

- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;
- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, su hijo puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty JN.1 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará su hijo protegido.

La eficacia de Comirnaty puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty. En estos casos, su hijo debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, los contactos estrechos de su hijo deberían vacunarse según proceda. Comente con el médico de su hijo las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty JN.1 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable en niños menores de entre 5 y 11 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para niños de entre 5 y 11 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty JN.1
Informe al médico de su hijo o farmacéutico si su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Embarazo y lactancia
Comirnaty JN.1 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable no está indicado en personas mayores de 5 años de edad.

Para información detallada sobre el uso en personas mayores de 5 años de edad, consultar el prospecto de otras formulaciones.

Conducción y uso de máquinas

Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad de su hijo para utilizar máquinas o realizar actividades tales como montar en bicicleta. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de reanudar actividades que requieran la plena atención de su hijo.

3. Cómo se administra Comirnaty JN.1

Si su hijo es un lactante de entre 6 meses y menos de 12 meses de edad, recibirá Comirnaty JN.1 con una **cápsula de cierre de color granate** tras la dilución en forma de inyección de **0,2 ml** en un músculo del muslo . Si su hijo es un lactante o un niño de 1 año de edad o mayor, recibirá Comirnaty JN.1 con una **cápsula de cierre de color granate** tras la dilución en forma de inyección de **0,2 ml** en un músculo del muslo o en un músculo del brazo.

Si su hijo no ha completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o no ha tenido la COVID-19 anteriormente, recibirá un máximo de tres inyecciones (el número total de dosis necesarias como pauta primaria). Se recomienda recibir la segunda dosis 3 semanas después de la primera dosis, seguida de una tercera dosis al menos 8 semanas después de la segunda dosis, para completar la pauta primaria.

Si su hijo ha completado previamente una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o ha tenido la COVID-19, recibirá 1 inyección. Si su hijo ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty JN.1 hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si su hijo cumple 5 años de edad entre sus dosis de la pauta primaria, deberá completar la pauta primaria con el mismo nivel de dosis de 3 microgramos.

Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty JN.1.

Intercambiabilidad
Su hijo puede recibir cualquier vacuna Comirnaty previa o actual para la pauta primaria. Su hijo no debe recibir más del número total de dosis necesarias como pauta primaria. Su hijo solo debe recibir la pauta primaria una vez.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty JN.1, pregunte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty JN.1 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- irritabilidad (entre 6 meses y < 2 años)
- lugar de inyección: dolor/dolor a la palpación, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- somnolencia (entre 6 meses y < 2 años)
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
- diarrea

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- náuseas, vómitos
- enrojecimiento en el lugar de inyección («muy frecuente» en niños de entre 6 meses y 11 años de edad)

- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea («frecuente» en niños de entre 6 meses y < 2 años de edad) o picor
- disminución del apetito («muy frecuente» en niños de entre 6 meses y < 2 años de edad)
- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty JN.1

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibe congelada a entre –90 °C y –60 °C. La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados): Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir puede conservarse y transportarse refrigerado a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). El embalaje exterior se debe marcar con la nueva fecha de caducidad a entre 2 °C y 8 °C. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Tras la dilución, conservar la vacuna a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desechar la vacuna no utilizada.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles en la dilución o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty JN.1

- El principio activo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denomina bretovamerán. Tras la dilución, el vial con una **cápsula de cierre de color granate** contiene **10 dosis de 0,2 ml** con 3 microgramos de bretovameráncada una.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase
La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) de color entre blanco y blanquecino que se presenta en un vial multidosis de **10 dosis**, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una **cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color granate** con un precinto de aluminio.

Tamaño del envase: 10 viales.

Titular de la autorización de comercialización
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz

Alemania
Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Si el niño no ha completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o no tiene antecedentes de infección previa por el SARS-CoV-2, administre Comirnaty JN.1 con una **cápsula de cierre de color granate** por vía intramuscular tras la dilución como pauta primaria de un máximo de 3 dosis (el número total de dosis necesarias como pauta primaria); la segunda dosis se administra 3 semanas después de la primera dosis seguida de una tercera dosis al menos 8 semanas después de la segunda dosis para completar la pauta primaria.

Si el niño ha completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o tiene antecedentes de infección previa por el SARS-CoV-2, administre Comirnaty JN.1 con una **cápsula de cierre de color granate** por vía intramuscular tras la dilución como dosis única de **0,2 ml**. Si la persona ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, debe recibir una dosis de Comirnaty JN.1 al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty JN.1 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color granate** y que el **nombre del producto es Comirnaty JN.1 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable** (lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta o una cápsula de cierre de un color diferente, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 2 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Dilución para un vial con una cápsula de cierre de color granate

- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.
- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con **2,2 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)**, utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.
- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 2,2 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Los viales diluidos se deben marcar con la **fecha y hora de eliminación** apropiadas.
- **Tras la dilución**, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de **12 horas**.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

Preparación de dosis de 0,2 ml utilizando un vial con una cápsula de cierre de color granate

- Tras la dilución, el vial contiene 2,6 ml a partir de los cuales se pueden extraer **10 dosis de 0,2 ml**.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga **0,2 ml** de Comirnaty JN.1 para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad.
  Para extraer 10 dosis de un mismo vial se deben utilizar **jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener **0,2 ml** de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de **0,2 ml**, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty JN.1 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
Lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
bretovamerán

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera su hijo tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo reciba esta vacuna, porque contiene información importante para su hijo.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty JN.1 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty JN.1
3. Cómo se administra Comirnaty JN.1
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty JN.1
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty JN.1 y para qué se utiliza

Comirnaty JN.1 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Comirnaty JN.1 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable se administra a lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty JN.1 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle a su hijo la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 no se debe administrar
- si su hijo es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero antes de que su hijo reciba la vacuna si su hijo:

- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;
- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, su hijo puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty JN.1 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará su hijo protegido.

La eficacia de Comirnaty puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty. En estos casos, su hijo debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, los contactos estrechos de su hijo deberían vacunarse según proceda. Comente con el médico de su hijo las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty JN.1 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable en niños menores de entre 5 y 11 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para niños de entre 5 y 11 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty JN.1
Informe al médico de su hijo o farmacéutico si su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Embarazo y lactancia
Comirnaty JN.1 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable no está indicado en personas mayores de 5 años de edad.

Para información detallada sobre el uso en personas mayores de 5 años de edad, consultar el prospecto de otras formulaciones.

Conducción y uso de máquinas

Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad de su hijo para utilizar máquinas o realizar actividades tales como montar en bicicleta. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de reanudar actividades que requieran la plena atención de su hijo.

3. Cómo se administra Comirnaty JN.1

Si su hijo es un lactante de entre 6 meses y menos de 12 meses de edad, recibirá Comirnaty JN.1 con una **cápsula de cierre de color amarillo** tras la dilución en forma de inyección de **0,3 ml** en un músculo del muslo . Si su hijo es un lactante o un niño de 1 año de edad o mayor, recibirá Comirnaty JN.1 con una **cápsula de cierre de color amarillo** tras la dilución en forma de inyección de **0,3 ml** en un músculo del muslo o en un músculo del brazo.

Si su hijo no ha completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o no ha tenido la COVID-19 anteriormente, recibirá un máximo de tres inyecciones (el número total de dosis necesarias como pauta primaria). Se recomienda recibir la segunda dosis 3 semanas después de la primera dosis, seguida de una tercera dosis al menos 8 semanas después de la segunda dosis, para completar la pauta primaria.

Si su hijo ha completado previamente una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o ha tenido la COVID-19, recibirá 1 inyección. Si su hijo ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty JN.1 hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si su hijo cumple 5 años de edad entre sus dosis de la pauta primaria, deberá completar la pauta primaria con el mismo nivel de dosis de 3 microgramos.

Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty JN.1.

Intercambiabilidad
Su hijo puede recibir cualquier vacuna Comirnaty previa o actual para la pauta primaria. Su hijo no debe recibir más del número total de dosis necesarias como pauta primaria. Su hijo solo debe recibir la pauta primaria una vez.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty JN.1, pregunte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty JN.1 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- irritabilidad (entre 6 meses y < 2 años)
- lugar de inyección: dolor/dolor a la palpación, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- somnolencia (entre 6 meses y < 2 años)
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
- diarrea

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- náuseas, vómitos
- enrojecimiento en el lugar de inyección («muy frecuente» en niños de entre 6 meses y 11 años de edad)

- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea («frecuente» en niños de entre 6 meses y < 2 años de edad) o picor
- disminución del apetito («muy frecuente» en niños de entre 6 meses y < 2 años de edad)
- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty JN.1

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibe congelada a entre –90 °C y –60 °C. La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados): Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir puede conservarse y transportarse refrigerado a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). El embalaje exterior se debe marcar con la nueva fecha de caducidad a entre 2 °C y 8 °C. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Tras la dilución, conservar la vacuna a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desechar la vacuna no utilizada.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles en la dilución o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty JN.1

- El principio activo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denomina bretovamerán. Tras la dilución, el vial con una **cápsula de cierre de color amarillo** contiene **3 dosis de 0,3 ml** con 3 microgramos de bretovamerán cada una.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase
La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) de color entre blanco y blanquecino que se presenta en un vial multidosis de **3 dosis**, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una **cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color amarillo** con un precinto de aluminio.

Tamaño del envase: 10 viales.

Titular de la autorización de comercialización
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz

Alemania
Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Si el niño no ha completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o no tiene antecedentes de infección previa por el SARS-CoV-2, administre Comirnaty JN.1 con una **cápsula de cierre de color amarillo** por vía intramuscular tras la dilución como pauta primaria de un máximo de 3 dosis (el número total de dosis necesarias como pauta primaria); la segunda dosis se administra 3 semanas después de la primera dosis seguida de una tercera dosis al menos 8 semanas después de la segunda dosis para completar la pauta primaria.

Si el niño ha completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o tiene antecedentes de infección previa por el SARS-CoV-2, administre Comirnaty JN.1 con una **cápsula de cierre de color amarillo** por vía intramuscular tras la dilución como dosis única de **0,3 ml**. Si la persona ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, debe recibir una dosis de Comirnaty JN.1 al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty JN.1 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color amarillo** y que el **nombre del producto es Comirnaty JN.1 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable** (lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta o una cápsula de cierre de un color diferente, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 2 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Dilución para un vial con una cápsula de cierre de color amarillo

- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.
- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con**1,1 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)**, utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.
- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 1,1 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Los viales diluidos se deben marcar con la **fecha y hora de eliminación** apropiadas.
- **Tras la dilución**, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de **12 horas**.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

Preparación de dosis de 0,3 ml utilizando un vial con una cápsula de cierre de color amarillo

- Tras la dilución, el vial contiene 1,58 ml a partir de los cuales se pueden extraer **3 dosis** de **0,3 ml**.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga **0,3 ml** de Comirnaty JN.1 para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Se pueden utilizar **jeringas y agujas convencionales** para extraer 3 dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener **0,3 ml** de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de **0,3 ml**, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty KP.2 30 microgramos/dosis dispersión inyectable
Adultos y adolescentes a partir de 12 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
ARNm codificador de KP.2

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir esta vacuna, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty KP.2 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty KP.2
3. Cómo se administra Comirnaty KP.2
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty KP.2
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty KP.2 y para qué se utiliza

Comirnaty KP.2 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Comirnaty KP.2 30 microgramos/dosis dispersión inyectable se administra a adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty KP.2 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 no se debe administrar
- si es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir la vacuna si:
- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;

- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty KP.2 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará usted protegido.

La eficacia de Comirnaty KP.2 puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si usted está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty KP.2. En estos casos, debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, sus contactos estrechos deberían vacunarse según proceda. Comente con su médico las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty KP.2 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en niños menores de 12 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para lactantes de 6 meses de edad y mayores y niños menores de 12 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty KP.2
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Comirnaty KP.2 se puede administrar al mismo tiempo que una vacuna antigripal.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, informe a su médico, enfermero o farmacéutico antes de recibir esta vacuna.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty KP.2 durante el embarazo. Sin embargo, una amplia cantidad de información sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado efectos negativos sobre el embarazo ni en el recién nacido. Aunque la información sobre los efectos en el embarazo o el recién nacido después de la vacunación durante el primer trimestre es limitada, no se ha observado ningún cambio en el riesgo de aborto espontáneo. Comirnaty KP.2 se puede utilizar durante el embarazo.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty KP.2 durante la lactancia. Sin embargo, no se prevén efectos en el recién nacido/niño lactante. Los datos sobre mujeres que estaban en periodo de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han demostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty KP.2 puede ser utilizado durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo se administra Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 se administra en forma de inyección de 0,3 ml en un músculo del brazo.

Recibirá 1 inyección, independientemente de que haya recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19.

Si ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty KP.2 hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si usted está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty KP.2.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty KP.2, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty KP.2 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- lugar de inyección: dolor, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
-
- diarrea

Algunos de estos efectos adversos fueron ligeramente más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que en adultos.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- enrojecimiento en el lugar de inyección
- náuseas, vómitos
- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- disminución del apetito

- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty KP.2

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C. La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Viales monodosis: Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales monodosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales multidosis: Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 6 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados): Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir se puede conservar y transportar refrigerado a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). El embalaje externo se debe marcar con la nueva fecha de caducidad a entre 2 °C y 8 °C. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Viales abiertos: Tras la primera punción, conservar la vacuna a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desechar la vacuna no utilizada.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty KP.2

- El principio activo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denomina ARNm codificador de KP.2.
  - Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml con 30 microgramos de ARNm codificador de KP.2 cada una.
  - Un vial multidosis contiene 6 dosis de 0,3 ml con 30 microgramos de ARNm codificador de KP.2 cada una.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) de color entre blanco y blanquecino que se presenta en:

- un vial monodosis de 1 dosis transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico flip-off de color gris con un precinto de aluminio; o
- un vial multidosis de 6 dosis, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico flip-off de color gris con un precinto de aluminio.

Tamaño del envase de viales monodosis: 10 viales.
Tamaño del envase de viales multidosis: 10 viales.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemania
Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:
Administre Comirnaty KP.2 por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty KP.2 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Se pueden administrar dosis adicionales en personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso
Comirnaty KP.2 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color gris** y que el **nombre del producto es Comirnaty KP.2 30 microgramos/dosis dispersión inyectable** (personas de 12 años de edad y mayores)**.**
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
  - Viales monodosis: un envase de 10 viales monodosis puede tardar 2 horas en descongelarse.
  - Viales multidosis: un envase de 10 viales multidosis puede tardar 6 horas en descongelarse.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Preparación de dosis de 0,3 ml

- Mezcle suavemente los viales invirtiéndolos diez veces antes de su uso. No los agite.

- Antes de mezclarla, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas de color entre blanco y blanquecino.
- Después de mezclarla, la vacuna debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo:
  - Viales monodosis
    - Extraiga una dosis única de 0,3 ml de vacuna.
    - Deseche el vial y el volumen sobrante.
  - Viales multidosis
    - Los viales multidosis contienen 6 dosis de 0,3 ml cada una.
    - Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
    - Extraiga 0,3 ml de Comirnaty KP.2.

  Para extraer 6 dosis de un mismo vial se deben **utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Anote la hora y la fecha apropiadas en el vial. Deseche la vacuna que no ha sido utilizada 12 horas después de la primera punción.

<u>Eliminación</u>
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty KP.2 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en jeringa precargada (vidrio)
Adultos y adolescentes a partir de 12 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
ARNm codificador de KP.2

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir esta vacuna, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty KP.2 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty KP.2
3. Cómo se administra Comirnaty KP.2
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty KP.2
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty KP.2 y para qué se utiliza

Comirnaty KP.2 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Comirnaty KP.2 30 microgramos/dosis dispersión inyectable se administra a adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty KP.2 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 no se debe administrar
- si es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir la vacuna si:
- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;

- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty KP.2 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará usted protegido.

La eficacia de Comirnaty KP.2 puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si usted está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty KP.2. En estos casos, debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, sus contactos estrechos deberían vacunarse según proceda. Comente con su médico las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty KP.2 30 microgramos/dosis dispersión inyectable en niños menores de 12 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para lactantes de 6 meses de edad y mayores y niños menores de 12 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty KP.2
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Comirnaty KP.2 se puede administrar al mismo tiempo que una vacuna antigripal.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, informe a su médico, enfermero o farmacéutico antes de recibir esta vacuna.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty KP.2 durante el embarazo. Sin embargo, una amplia cantidad de información sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado efectos negativos sobre el embarazo ni en el recién nacido. Aunque la información sobre los efectos en el embarazo o el recién nacido después de la vacunación durante el primer trimestre es limitada, no se ha observado ningún cambio en el riesgo de aborto espontáneo. Comirnaty KP.2 se puede utilizar durante el embarazo.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty KP.2 durante la lactancia. Sin embargo, no se prevén efectos en el recién nacido/niño lactante. Los datos sobre mujeres que estaban en periodo de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han demostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty KP.2 puede ser utilizado durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo se administra Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 se administra en forma de inyección de 0,3 ml en un músculo del brazo.

Recibirá 1 inyección, independientemente de que haya recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19.

Si ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty KP.2 hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si usted está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty KP.2.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty KP.2, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty KP.2 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- lugar de inyección: dolor, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
-
- diarrea

Algunos de estos efectos adversos fueron ligeramente más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que en adultos.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- enrojecimiento en el lugar de inyección
- náuseas, vómitos
- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- disminución del apetito

- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty KP.2

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD.

Conservar a entre 2 °C y 8 °C. NO CONGELAR.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibirá y conservará a entre 2 °C y 8 °C (solo refrigerada).

Antes del uso, las jeringas precargadas se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C y se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty KP.2

- El principio activo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denomina ARNm codificador de KP.2.
  - Cada jeringa precargada contiene 1 dosis de 0,3 ml con 30 microgramos de ARNm codificador de KP.2 cada una.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase
La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) de color entre blanco y blanquecino que se presenta en una jeringa precargada (jeringa de vidrio de tipo I) con un tapón de émbolo (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de la punta (goma de bromobutilo sintética) sin aguja.

Tamaño del envase: 10 jeringas precargadas.

Titular de la autorización de comercialización
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemania
Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840

- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:
Administre Comirnaty KP.2 por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty KP.2 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Se pueden administrar dosis adicionales en personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso
Comirnaty KP.2 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

Instrucciones aplicables a las jeringas precargadas

Jeringas precargadas de vidrio
- Antes del uso, las jeringas precargadas se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C y se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.
- Retire la cápsula de cierre de la punta girando lentamente la cápsula de cierre en sentido contrario al de las agujas del reloj. No agite la jeringa precargada. Acople una aguja adecuada para inyección intramuscular y administre todo el volumen.

Eliminación
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty KP.2 10 microgramos/dosis dispersión inyectable
Niños de entre 5 y 11 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
ARNm codificador de KP.2

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera su hijo tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo reciba esta vacuna, porque contiene información importante para su hijo.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty KP.2 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty KP.2
3. Cómo se administra Comirnaty KP.2
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty KP.2
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty KP.2 y para qué se utiliza

Comirnaty KP.2 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Comirnaty KP.2 10 microgramos/dosis dispersión inyectable se administra a niños de entre 5 y 11 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty KP.2 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle a su hijo la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 no se debe administrar
- si su hijo es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero antes de que su hijo reciba la vacuna si su hijo:

- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;
- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, su hijo puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty KP.2 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará su hijo protegido.

La eficacia de Comirnaty KP.2 puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty KP.2. En estos casos, su hijo debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, los contactos estrechos de su hijo deberían vacunarse según proceda. Comente con el médico de su hijo las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty KP.2 10 microgramos/dosis dispersión inyectable en niños menores de 5 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty KP.2
Informe al médico de su hijo o farmacéutico si su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Embarazo y lactancia
Si su hija está embarazada, informe al médico de su hija, enfermero o farmacéutico antes de que su hija reciba esta vacuna.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty KP.2 durante el embarazo. Sin embargo, una amplia cantidad de información sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado efectos negativos sobre el embarazo ni en el recién nacido. Aunque la información sobre los efectos en el embarazo o el recién nacido después de la vacunación durante el primer trimestre es limitada, no se

ha observado ningún cambio en el riesgo de aborto espontáneo. Comirnaty KP.2 se puede utilizar durante el embarazo.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty KP.2 durante la lactancia. Sin embargo, no se prevén efectos en el recién nacido/niño lactante. Los datos sobre mujeres que estaban en periodo de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han demostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty KP.2 puede ser utilizado durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad de su hijo para utilizar máquinas o realizar actividades tales como montar en bicicleta. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de reanudar actividades que requieran la plena atención de su hijo.

3. Cómo se administra Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 se administra en forma de inyección de 0,3 ml en un músculo del brazo de su hijo.

Su hijo recibirá 1 inyección, independientemente de que haya recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19.

Si su hijo ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty KP.2 hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty KP.2.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty KP.2, pregunte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty KP.2 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- lugar de inyección: dolor, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
- diarrea

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- náuseas, vómitos
- enrojecimiento en el lugar de inyección («muy frecuente» en niños de entre 5 y 11 años de edad)
- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección

- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- disminución del apetito
- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty KP.2

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibirá congelada a entre –90 °C y –60 °C. La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Viales monodosis: Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales monodosis de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales multidosis: Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 6 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados): Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir se puede conservar y transportar refrigerado a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). El embalaje externo se debe marcar con la nueva fecha de caducidad a entre 2 °C y 8 °C. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Viales abiertos: Tras la primera punción, conservar la vacuna a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desechar la vacuna no utilizada.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty KP.2

- El principio activo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denomina ARNm codificador de KP.2.
  - Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml con 10 microgramos de ARNm codificador de KP.2 por dosis.
  - Un vial multidosis contiene 6 dosis de 0,3 ml con 10 microgramos de ARNm codificador de KP.2 por dosis.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) entre transparente y ligeramente opalescente que se presenta en:

- un vial monodosis de 1 dosis, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico flip-off de color azul con un precinto de aluminio; o
- un vial multidosis de 6 dosis, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una cápsula de cierre de plástico flip-off de color azul con un precinto de aluminio.

Tamaño del envase de viales monodosis: 10 viales.
Tamaño del envase de viales multidosis: 10 viales.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemania
Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:
Administre Comirnaty KP.2 por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19.

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty KP.2 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso
Comirnaty KP.2 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color azul** y que el **nombre del producto es Comirnaty KP.2 10 microgramos/dosis dispersión inyectable** (niños de entre 5 y 11 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
  - Viales monodosis: un envase de 10 viales monodosis puede tardar 2 horas en descongelarse.
  - Viales multidosis: un envase de 10 viales multidosis puede tardar 6 horas en descongelarse.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Preparación de dosis de 0,3 ml

- Mezcle suavemente los viales invirtiéndolos diez veces antes de su uso. No los agite.

- Antes de mezclarla, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas de color entre blanco y blanquecino.
- Después de mezclarla, la vacuna debe tener el aspecto de una dispersión entre transparente y ligeramente opalescente sin partículas visibles. No utilice la vacuna si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo:
  - Viales monodosis
    - Extraiga una dosis única de 0,3 ml de vacuna.
    - Deseche el vial y el volumen sobrante.
  - Viales multidosis
    - Los viales multidosis contienen 6 dosis de 0,3 ml cada una.
    - Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
    - Extraiga 0,3 ml de Comirnaty KP.2 para los niños de entre 5 y 11 años de edad.

  Para extraer 6 dosis de un mismo vial se deben **utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo**. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Anote la hora y la fecha apropiadas en el vial. Deseche la vacuna que no ha sido utilizada 12 horas después de la primera punción.

Eliminación
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty KP.2 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
Lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años
vacuna de ARNm frente a COVID-19
ARNm codificador de KP.2

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera su hijo tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo reciba esta vacuna, porque contiene información importante para su hijo.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty KP.2 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty KP.2
3. Cómo se administra Comirnaty KP.2
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty KP.2
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty KP.2 y para qué se utiliza

Comirnaty KP.2 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Comirnaty KP.2 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable se administra a lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty KP.2 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle a su hijo la COVID-19.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 no se debe administrar
- si su hijo es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero antes de que su hijo reciba la vacuna si su hijo:

- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara esta vacuna en el pasado;
- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, su hijo puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. El riesgo de miocarditis y pericarditis parece ser menor en niños de entre 5 y 11 años de edad que entre los 12 y los 17 años de edad. La mayoría de los casos de miocarditis y pericarditis se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty KP.2 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará su hijo protegido.

La eficacia de Comirnaty KP.2 puede ser menor en personas inmunocomprometidas. Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty KP.2. En estos casos, su hijo debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, los contactos estrechos de su hijo deberían vacunarse según proceda. Comente con el médico de su hijo las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños
No se recomienda utilizar Comirnaty KP.2 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable en niños menores de entre 5 y 11 años de edad.

Hay disponibles formulaciones pediátricas para niños de entre 5 y 11 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de otras formulaciones.

No se recomienda utilizar la vacuna en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty KP.2
Informe al médico de su hijo o farmacéutico si su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Embarazo y lactancia
Comirnaty KP.2 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable no está indicado en personas mayores de 5 años de edad.

Para información detallada sobre el uso en personas mayores de 5 años de edad, consultar el prospecto de otras formulaciones.

Conducción y uso de máquinas
Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad de su hijo para utilizar máquinas o realizar actividades tales como montar en bicicleta. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de reanudar actividades que requieran la plena atención de su hijo.

3. Cómo se administra Comirnaty KP.2

Si su hijo es un lactante de entre 6 meses y menos de 12 meses de edad, recibirá Comirnaty KP.2 con una **cápsula de cierre de color amarillo** tras la dilución en forma de inyección de **0,3 ml** en un músculo del muslo . Si su hijo es un lactante o un niño de 1 año de edad o mayor, recibirá Comirnaty KP.2 con una **cápsula de cierre de color amarillo** tras la dilución en forma de inyección de **0,3 ml** en un músculo del muslo o en un músculo del brazo.

Si su hijo no ha completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o no ha tenido la COVID-19 anteriormente, recibirá un máximo de tres inyecciones (el número total de dosis necesarias como pauta primaria). Se recomienda recibir la segunda dosis 3 semanas después de la primera dosis, seguida de una tercera dosis al menos 8 semanas después de la segunda dosis, para completar la pauta primaria.

Si su hijo ha completado previamente una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o ha tenido la COVID-19, recibirá 1 inyección. Si su hijo ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, no debe recibir una dosis de Comirnaty KP.2 hasta al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Si su hijo cumple 5 años de edad entre sus dosis de la pauta primaria, deberá completar la pauta primaria con el mismo nivel de dosis de 3 microgramos.

Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba dosis adicionales de Comirnaty KP.2.

Intercambiabilidad
Su hijo puede recibir cualquier vacuna Comirnaty previa o actual para la pauta primaria. Su hijo no debe recibir más del número total de dosis necesarias como pauta primaria. Su hijo solo debe recibir la pauta primaria una vez.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty KP.2, pregunte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty KP.2 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- irritabilidad (entre 6 meses y < 2 años)
- lugar de inyección: dolor/dolor a la palpación, hinchazón
- cansancio, dolor de cabeza
- somnolencia (entre 6 meses y < 2 años)
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- escalofríos, fiebre
- diarrea

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- náuseas, vómitos

- enrojecimiento en el lugar de inyección («muy frecuente» en niños de entre 6 meses y 11 años de edad)
- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de una dosis de refuerzo)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- malestar, sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea («frecuente» en niños de entre 6 meses y < 2 años de edad) o picor
- disminución del apetito («muy frecuente» en niños de entre 6 meses y < 2 años de edad)
- mareo
- sudoración excesiva, sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- parálisis temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas
- inflamación del músculo cardiaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación anormal en la piel, como cosquilleo u hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hemorragia menstrual abundante (la mayoría de los casos no parecen ser graves y son de carácter temporal)

Comunicación de efectos adversos
Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty KP.2

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre –90 °C y –60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibe congelada a entre –90 °C y –60 °C. La vacuna congelada se puede conservar a entre –90 °C y –60 °C o a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Si se conservan congelados a entre –90 °C y –60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Viales descongelados (previamente congelados): Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir puede conservarse y transportarse refrigerado a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 10 semanas; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). El embalaje exterior se debe marcar con la nueva fecha de caducidad a entre 2 °C y 8 °C. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Tras la dilución, conservar la vacuna a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas, que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desechar la vacuna no utilizada.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles en la dilución o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty KP.2

- El principio activo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) se denomina ARNm codificador de KP.2. Tras la dilución, el vial con una **cápsula de cierre de color amarillo** contiene **3 dosis de 0,3 ml** con 3 microgramos de ARNm codificador de KP.2 cada una.
- Los demás componentes son:
  - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
  - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterol
  - trometamol
  - hidrocloruro de trometamol
  - sacarosa
  - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase
La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) de color entre blanco y blanquecino que se presenta en un vial multidosis de **3 dosis**, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una **cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color amarillo** con un precinto de aluminio.

Tamaño del envase: 10 viales.

Titular de la autorización de comercialización
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemania
Teléfono: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Responsables de la fabricación
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā,Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.comirnatyglobal.com

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Si el niño no ha completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o no tiene antecedentes de infección previa por el SARS-CoV-2, administre Comirnaty KP.2 por vía intramuscular tras la dilución como pauta primaria de un máximo de 3 dosis (el número total de dosis necesarias como pauta primaria); la segunda dosis se administra 3 semanas después de la primera dosis seguida de una tercera dosis al menos 8 semanas después de la segunda dosis para completar la pauta primaria.

Si el niño ha completado una pauta primaria de vacunación frente a la COVID-19 o tiene antecedentes de infección previa por el SARS-CoV-2, administre Comirnaty KP.2 por vía intramuscular tras la dilución como dosis única de **0,3 ml**. Si la persona ha recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, debe recibir una dosis de Comirnaty KP.2 al menos 3 meses después de la dosis más reciente.

Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación antes del uso

Comirnaty KP.2 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- **Compruebe** que el vial tiene una **cápsula de plástico de color amarillo** y que el **nombre del producto es Comirnaty KP.2 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable** (lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad).
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta o una cápsula de cierre de un color diferente, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 2 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden **conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C**; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.

- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Dilución
- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.
- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con**1,1 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)**, utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.
- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 1,1 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.
- Los viales diluidos se deben marcar con la **fecha y hora de eliminación** apropiadas.
- **Tras la dilución**, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de **12 horas**.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

Preparación de dosis de 0,3 ml
- Tras la dilución, el vial contiene 1,58 ml a partir de los cuales se pueden extraer **3 dosis** de **0,3 ml**.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga **0,3 ml** de Comirnaty KP.2 para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Se pueden utilizar **jeringas y agujas convencionales** para extraer 3 dosis de un mismo vial.
- Cada dosis debe contener **0,3 ml** de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de **0,3 ml**, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Eliminación
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.