

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 concentrado para dispersión inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Un vial (0,45 ml) contiene 6 dosis de 0,3 ml tras la dilución, 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 (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 congelada de color entre blanco y blanquecino (pH: 6,9-7,9).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para 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

Pauta de vacunación primaria

Personas de 12 años de edad y mayores

Comirnaty se administra por vía intramuscular tras la dilución en una pauta primaria de 2 dosis (0,3 ml cada una). Se recomienda administrar la segunda dosis 3 semanas después de la primera dosis (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Personas gravemente inmunocomprometidas de 12 años de edad y mayores

Se puede administrar una tercera dosis de la pauta primaria por vía intramuscular al menos 28 días después de la segunda dosis en personas que estén gravemente inmunocomprometidas (ver sección 4.4).

Intercambiabilidad

No se ha establecido la intercambiabilidad de Comirnaty con vacunas frente a COVID-19 de otros fabricantes para completar la pauta primaria. Las personas que hayan recibido una dosis de Comirnaty deben seguir recibiendo Comirnaty para completar la pauta primaria.

Las dosis de Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable tras dilución (suministrado en un vial con una cápsula de cierre de color morado) y de Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable (suministrado en un vial con una cápsula de cierre de color gris) se consideran intercambiables.

Dosis de refuerzo

La dosis de refuerzo de Comirnaty es de 0,3 ml por vía intramuscular.

Se puede administrar una dosis de refuerzo en personas de 12 años de edad y mayores. Debe haber un intervalo de al menos 3 meses entre la administración de Comirnaty y la última dosis previa de una vacuna frente a la COVID-19.

Población pediátrica

Se dispone de una formulación pediátrica para las personas 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 Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

Se dispone de una formulación pediátrica para las personas de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad). Para ver información detallada, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Comirnaty 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 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 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.

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. Los datos disponibles indican que el curso de la miocarditis y la pericarditis tras la vacunación no es diferente del curso de la miocarditis o la pericarditis en general (ver sección 4.8).

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 cardíaca, 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.

La recomendación de considerar la posibilidad de administrar una tercera dosis en personas gravemente inmunocomprometidas se basa en datos serológicos limitados procedentes de una serie de casos publicados sobre el manejo clínico de pacientes con inmunocompromiso yatrógeno después de un trasplante de órgano sólido (ver sección 4.2).

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 segunda dosis de la vacuna.

Excipientes

Esta vacuna contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de potasio».

Esta vacuna contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

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

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. La evaluación de la seguridad en el estudio 2 está en curso.

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

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 16 años de edad y mayores.

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.

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 presentaban una mediana de tiempo de seguimiento de 2,5 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (5 de octubre de 2021). No se identificaron nuevas reacciones adversas a 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 ($\geq 1/10$),
- frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
- poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),
- raras ($\geq 1/10.000$ 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 de órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Linfadenopatía ^a			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria ^b , angioedema ^b)			Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Disminución del apetito			
Trastornos psiquiátricos			Insomnio			

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		Letargia	Parálisis facial periférica aguda ^c		Parestesia ^d ; hipoestesia ^d
Trastornos cardiacos					Miocarditis ^d ; pericarditis ^d	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^d	Náuseas; vómitos ^d				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis ; sudoración nocturna			Eritema multiforme ^d
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia; mialgia		Dolor en la extremidad ^e			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama						Hemorragia menstrual abundante ^h
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos ; fiebre ^f ; hinchazón en el lugar de inyección	Enrojecimiento en el lugar de inyección	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección			Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna ^d ; hinchazón facial ^g

- Se observó una frecuencia más alta de linfadenopatía (2,8 % frente a 0,4 %) en los participantes que recibieron una dosis de refuerzo en el estudio 4 que en los que recibieron 2 dosis.
- La categoría de frecuencia para la urticaria y el angioedema fue raras.
- 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.
- Reacción adversa determinada después de la autorización.
- Hace referencia al grupo vacunado.
- Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
- Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
- 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](#) e incluir el número de lote si se dispone de él.

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 reactividad 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, otras vacunas virales, código ATC: J07BX03

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/m², 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.

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- 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.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- 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 n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	Placebo N^a = 21.096 casos n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	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.

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- 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.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- 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.
- 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 %) 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 cardíaca ≥ 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). 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 los títulos de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) 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)	750,6 ^b (656,2; 858,6)	3,29 ^c (2,77; 3,90)	S ^d
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[†]	200 ^e	199 ^f 99,5 % (97,2 %, 100,0 %)	196 ^f 98,0 % (95,0 %, 99,5 %)	1,5% ^g (– 0,7 %, 3,7 % ^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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.
 - 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 $\geq 0,80$.
 - 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).

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- 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.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- 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).
- 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 pseudovirus (silvestre) aumentó por un factor de 21,6 con el refuerzo heterólogo con Comirnaty (n = 95).

Immunogenicidad 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.

Immunogenicidad 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 µg) 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	
		N ^b	GMT (IC del 95 % ^d)	N ^b	GMT (IC del 95 % ^d)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - ómicon BA.1 - NT50 (título)	1/Prevacunación	226	315,0 (269,0, 368,9)	167	67,5 (52,9, 86,3)
	1/1 mes	228	1063,2 (935,8, 1207,9)	163	455,8 (365,9, 567,6)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - cepa de referencia - NT50 (título)	1/Prevacunación	226	3999,0 (3529,5, 4531,0)	179	1389,1 (1142,1, 1689,5)
	1/1 mes	227	12 009,9 (10 744,3, 13 424,6)	182	5998,1 (5223,6, 6887,4)
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 - ómicon 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: IC = intervalo de confianza; GMFR = factor de aumento de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2; TAAN = técnicas de amplificación de ácidos nucleicos; NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

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 $\geq 4 \times$ LLOQ.

- Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
- 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.
- 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.
- 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 $0,5 \times$ LLOQ.
- n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado en el punto temporal de obtención de muestras dado.
- 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)azanodii)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

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

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

Colesterol

Cloruro de potasio

Dihidrogenofosfato de potasio

Cloruro de sodio

Fosfato de disodio dihidrato

Sacarosa

Agua para preparaciones inyectables

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

Vial congelado

18 meses si se conserva a entre -90 °C y -60 °C.

Durante el periodo de validez de 18 meses, los viales sin abrir se pueden conservar y transportar a entre -25 °C y -15 °C durante un periodo único máximo de 2 semanas y volver a conservar a una temperatura de entre -90 °C y -60 °C.

Si se conservan congelados a entre -90 °C y -60 °C, los envases de 195 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 3 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Vial descongelado

1 mes a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 18 meses.

Durante el periodo de validez de 1 mes a entre 2 °C y 8 °C, se puede transportar durante un máximo de 48 horas.

Antes de su uso, el vial sin abrir se puede conservar durante un máximo de 2 horas a temperaturas de hasta 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 una vez sacado el vial del congelador

Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de:

- 24 horas si se conserva a temperaturas de entre $-3\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $2\text{ }^{\circ}\text{C}$
- un total de 4 horas si se conserva a temperaturas de entre $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$; esto incluye las 2 horas a una temperatura de hasta $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ anteriormente indicadas

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

Transferencias de viales congelados conservados a temperatura ultrabaja ($<-60\text{ }^{\circ}\text{C}$)

- Las bandejas de viales cerradas que contengan 195 viales extraídas del congelador a temperatura ultrabaja ($<-60\text{ }^{\circ}\text{C}$) pueden permanecer a temperaturas de hasta $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un máximo de 5 minutos.
- Las bandejas de viales abiertas o las bandejas que contengan menos de 195 viales, extraídas del congelador a temperatura ultrabaja ($<-60\text{ }^{\circ}\text{C}$), pueden permanecer a temperaturas de hasta $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un máximo de 3 minutos.
- Una vez devueltas las bandejas de viales al congelador después de la exposición a una temperatura de hasta $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, deben permanecer en el congelador durante al menos 2 horas antes de que puedan extraerse de nuevo.

Transferencias de viales congelados conservados a entre $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$

- Las bandejas de viales cerradas que contengan 195 viales extraídas del congelador (entre $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$) pueden permanecer a temperaturas de hasta $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un máximo de 3 minutos.
- Las bandejas de viales abiertas o las bandejas que contengan menos de 195 viales, extraídas del congelador (entre $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$), pueden permanecer a temperaturas de hasta $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un máximo de 1 minuto.

Una vez extraído un vial de la bandeja de viales, se debe descongelar para su uso.

Medicamento diluido

La estabilidad química y física durante el uso, incluido el tiempo de transporte, se ha demostrado durante 6 horas a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ tras la dilución en una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml ($0,9\%$). 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 $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

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

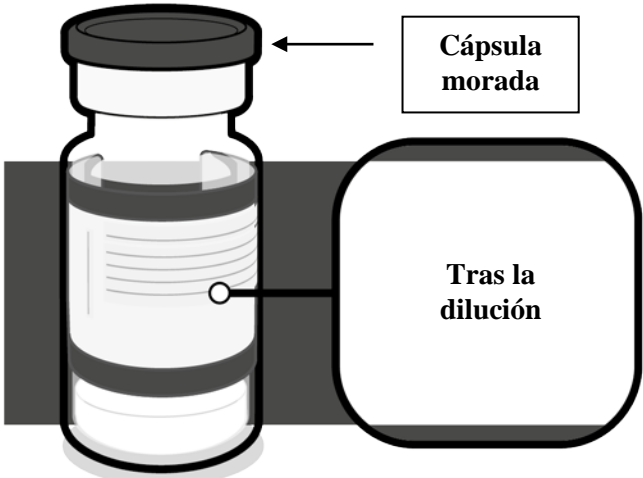
0,45 ml de concentrado en un vial multidosis transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color morado con un precinto de aluminio. Cada vial contiene 6 dosis, ver sección 6.6.

Tamaño del envase: 195 viales

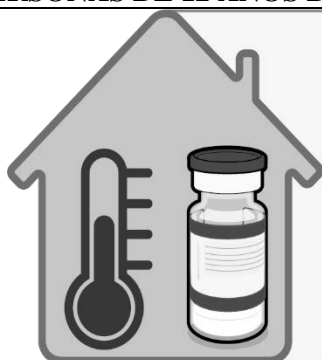
6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación

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

VERIFICACIÓN DEL VIAL DE COMIRNATY 30 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)	
 <p>Cápsula morada</p> <p>Tras la dilución</p>	<ul style="list-style-type: none">• Compruebe que el vial tiene una cápsula de plástico de color morado.• Si el vial tiene una cápsula de plástico de color gris, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable, Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable.• Si el vial tiene una cápsula de plástico de color naranja, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable.• Si el vial tiene una cápsula de plástico de color granate, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

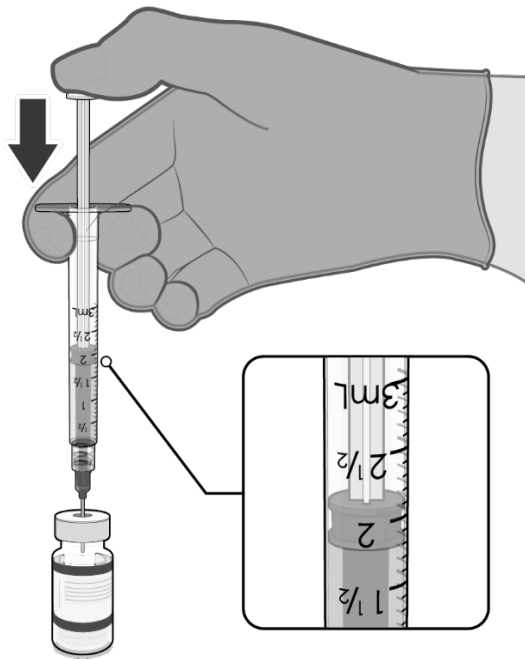
**DESCONGELACIÓN ANTES DE LA DILUCIÓN DE COMIRNATY
30 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE
(PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)**



**No más de
2 horas a
temperatura
ambiente
(hasta 30 °C)**

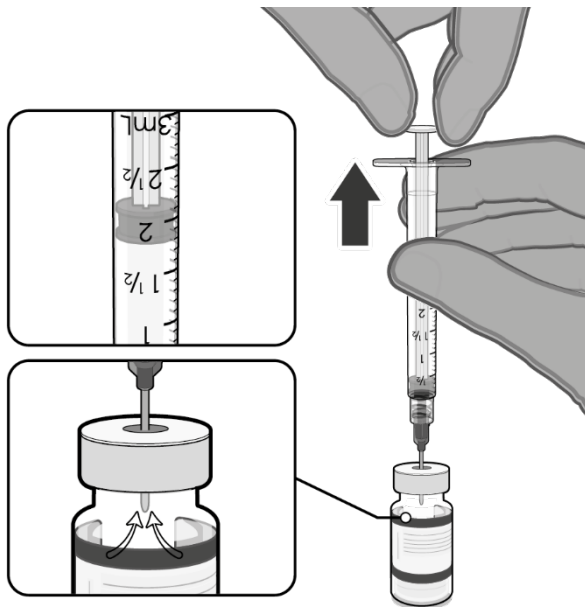
- El vial multidosis se conserva congelado y se debe descongelar antes de la dilución. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 195 viales puede tardar 3 horas en descongelarse. Como alternativa, los viales congelados también se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C para uso inmediato.
- El vial sin abrir se puede conservar durante un máximo de 1 mes a entre 2 °C y 8 °C; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). Durante el periodo de validez de 1 mes a entre 2 °C y 8 °C, se puede transportar durante un máximo de 48 horas.
- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente. Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 2 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.
- Invierta suavemente el vial diez 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.

DILUCIÓN DE COMIRNATY 30 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)



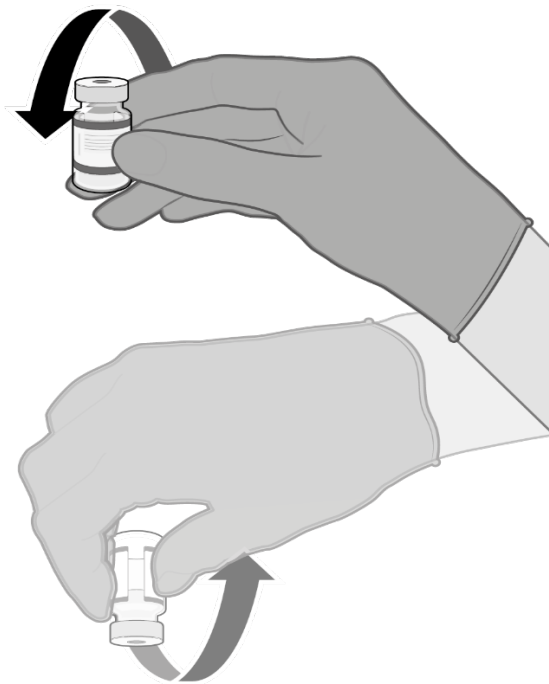
**1,8 ml de una solución inyectable de cloruro
sódico a 9 mg/ml (0,9 %).**

- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con 1,8 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.



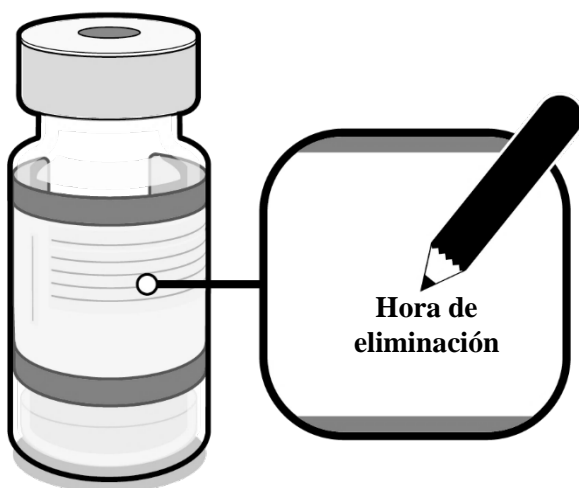
**Tire del émbolo hasta 1,8 ml para extraer
aire del vial.**

- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 1,8 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.



Suavemente 10 veces

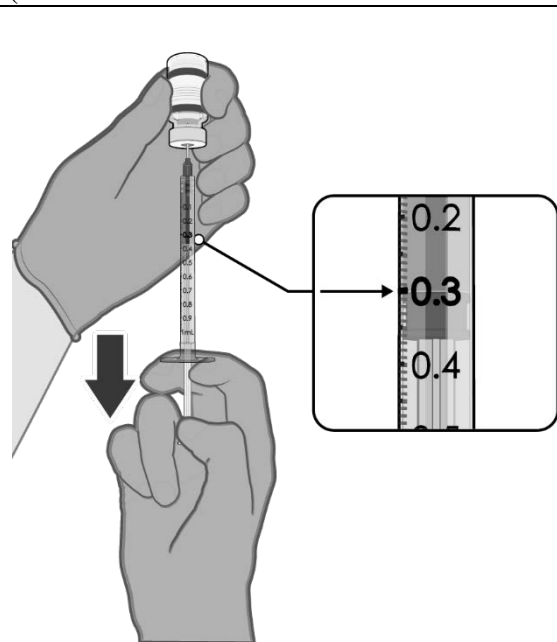
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.



**Anote la fecha y la hora apropiadas.
Se debe usar en las 6 horas siguientes a la dilución.**

- Los viales diluidos se deben marcar con la fecha y hora apropiadas.
- Tras la dilución, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de 6 horas, incluido cualquier tiempo de transporte.
- 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 INDIVIDUALES DE 0,3 ml DE COMIRNATY
30 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE
(PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)**



0,3 ml de vacuna diluida

- Tras la dilución, el vial contiene 2,25 ml a partir de los cuales se pueden extraer 6 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.

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.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 6 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/1/20/1528/001

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 <http://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 30 microgramos/dosis dispersión inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados)

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 (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 congelada 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

Pauta de vacunación primaria

Personas de 12 años de edad y mayores

Comirnaty se administra por vía intramuscular en una pauta primaria de 2 dosis (0,3 ml cada una). Se recomienda administrar la segunda dosis 3 semanas después de la primera dosis (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Personas gravemente inmunocomprometidas de 12 años de edad y mayores

Se puede administrar una tercera dosis de la pauta primaria por vía intramuscular al menos 28 días después de la segunda dosis en personas que estén gravemente inmunocomprometidas (ver sección 4.4).

Intercambiabilidad

No se ha establecido la intercambiabilidad de Comirnaty con vacunas frente a COVID-19 de otros fabricantes para completar la pauta primaria. Las personas que hayan recibido una dosis de Comirnaty deben seguir recibiendo Comirnaty para completar la pauta primaria.

Las dosis de Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable tras dilución (suministrado en un vial con una cápsula de cierre de color morado) y de Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable (suministrado en un vial con una cápsula de cierre de color gris) se consideran intercambiables.

Dosis de refuerzo

La dosis de refuerzo de Comirnaty es de 0,3 ml por vía intramuscular.

Se puede administrar una dosis de refuerzo en personas de 12 años de edad y mayores. Debe haber un intervalo de al menos 3 meses entre la administración de Comirnaty y la última dosis previa de una vacuna frente a la COVID-19.

Población pediátrica

Se dispone de una formulación pediátrica para las personas 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 Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

Se dispone de una formulación pediátrica para las personas de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad). Para ver información detallada, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Comirnaty 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. Los datos disponibles indican que el curso de la miocarditis y la pericarditis tras la vacunación no es diferente del curso de la miocarditis o la pericarditis en general (ver sección 4.8).

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 cardíaca, 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.

La recomendación de considerar la posibilidad de administrar una tercera dosis en personas gravemente inmunocomprometidas se basa en datos serológicos limitados procedentes de una serie de casos publicados sobre el manejo clínico de pacientes con inmunocompromiso yatrógeno después de un trasplante de órgano sólido (ver sección 4.2).

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 segunda dosis de la vacuna.

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

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. La evaluación de la seguridad en el estudio 2 está en curso.

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

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 16 años de edad y mayores.

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.

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 presentaban una mediana de tiempo de seguimiento de 2,5 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (5 de octubre de 2021). No se identificaron nuevas reacciones adversas a 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 ($\geq 1/10$),
- frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
- poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),
- raras ($\geq 1/10.000$ 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 de órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Linfadenopatía ^a			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria ^b , angioedema ^b)			Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Disminución del apetito			
Trastornos psiquiátricos			Insomnio			

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		Letargia	Parálisis facial periférica aguda ^c		Parestesia ^d ; hipoestesia ^d
Trastornos cardiacos					Miocarditis ^d ; pericarditis ^d	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^d	Náuseas; vómitos ^d				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis; sudoración nocturna			Eritema multiforme ^d
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia; mialgia		Dolor en la extremidad ^e			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama						Hemorragia menstrual abundante ^h
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos; fiebre ^f ; hinchazón en el lugar de inyección	Enrojecimiento en el lugar de inyección	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección			Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna ^d ; hinchazón facial ^g

- Se observó una frecuencia más alta de linfadenopatía (2,8 % frente a 0,4 %) en los participantes que recibieron una dosis de refuerzo en el estudio 4 que en los que recibieron 2 dosis.
- La categoría de frecuencia para la urticaria y el angioedema fue raras.
- 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.
- Reacción adversa determinada después de la autorización.
- Hace referencia al grupo vacunado.
- Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
- Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
- 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](#) e incluir el número de lote si se dispone de él.

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 reactividad 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, otras vacunas virales, código ATC: J07BX03

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/m², 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 n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18.325 casos n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	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.

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- 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.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- 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 n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	Placebo N^a = 21.096 casos n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	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.

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- 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.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- 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.
- 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 %) 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 cardíaca ≥ 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). 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 los títulos de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) 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)	750,6 ^b (656,2; 858,6)	3,29 ^c (2,77; 3,90)	S ^d
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[†]	200 ^e	199 ^f 99,5 % (97,2 %, 100,0 %)	196 ^f 98,0 % (95,0 %, 99,5 %)	1,5% ^g (– 0,7 %, 3,7 % ^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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.
 - 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 $\geq 0,80$.
 - 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).

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- 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.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- 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).
- 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.

Immunogenicidad 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 pseudovirus (silvestre) aumentó por un factor de 21,6 con el refuerzo heterólogo con Comirnaty (n = 95).

Immunogenicidad 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.

Immunogenicidad 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 µg) 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	
		N ^b	GMT (IC del 95 % ^d)	N ^b	GMT (IC del 95 % ^d)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - ómicon BA.1 - NT50 (título)	1/Prevacunación	226	315,0 (269,0, 368,9)	167	67,5 (52,9, 86,3)
	1/1 mes	228	1063,2 (935,8, 1207,9)	163	455,8 (365,9, 567,6)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - cepa de referencia - NT50 (título)	1/Prevacunación	226	3999,0 (3529,5, 4531,0)	179	1389,1 (1142,1, 1689,5)
	1/1 mes	227	12 009,9 (10 744,3, 13 424,6)	182	5998,1 (5223,6, 6887,4)
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 - ómicon 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: IC = intervalo de confianza; GMFR = factor de aumento de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2; TAAN = técnicas de amplificación de ácidos nucleicos; NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

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 $\geq 4 \times$ LLOQ.

- Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
- 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.
- 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.
- 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 $0,5 \times$ LLOQ.
- n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado en el punto temporal de obtención de muestras dado.
- 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)azanodiiil)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

Vial sin abrir

Vial congelado

18 meses si se conserva a entre -90 °C y -60 °C.

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 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.

Vial descongelado

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.

Vial abierto

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.

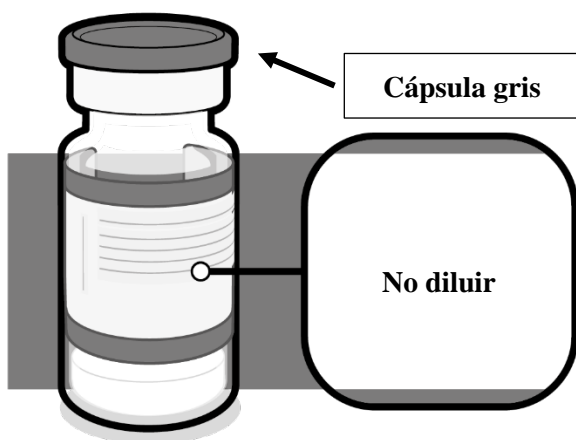
6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación

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

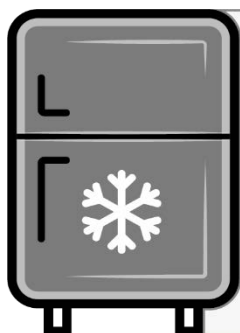
INSTRUCCIONES APLICABLES TANTO A LOS VIALES MONODOSIS COMO A LOS VIALES MULTIDOSIS

VERIFICACIÓN DEL VIAL DE COMIRNATY 30 MICROGRAMOS/DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)



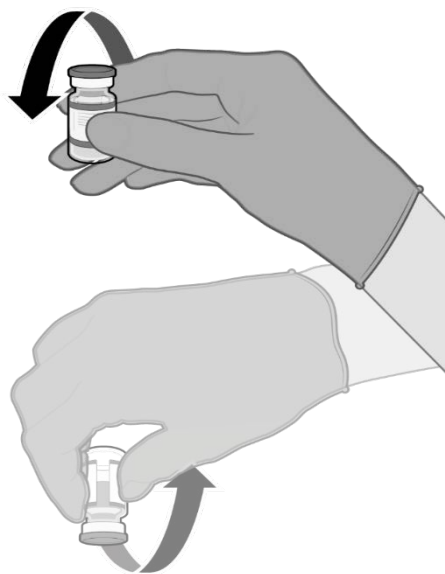
- Compruebe que el vial tiene una cápsula de plástico de color gris y un borde gris alrededor de la etiqueta y que el nombre del producto es Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable.
- Compruebe si el vial es un vial monodosi o multidosi y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color gris y un borde gris alrededor de la etiqueta y el nombre del producto es Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color morado, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color naranja, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color granate, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

**MANEJO ANTES DEL USO DE COMIRNATY 30 MICROGRAMOS/DOSIS
DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)**



Conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C, actualizar la fecha de caducidad en la caja

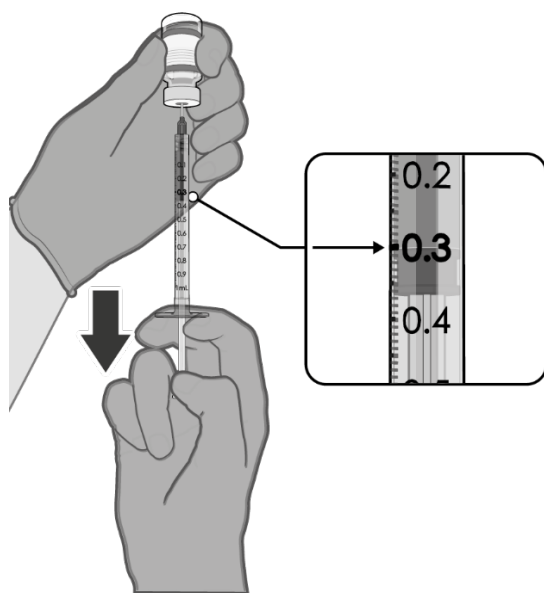
- Si el vial monodosis o multidosis se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
 - Viales monodosis: un envase 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.



Suavemente 10 veces

- 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.

**PREPARACIÓN DE DOSIS INDIVIDUALES DE 0,3 ml DE COMIRNATY
30 MICROGRAMOS/DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS
DE EDAD Y MAYORES)**



0,3 ml de vacuna

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 <http://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 (con nucleósidos modificados)

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 (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 congelada 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

Pauta de vacunación primaria

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 en una pauta primaria de 2 dosis (0,2 ml cada una). Se recomienda administrar la segunda dosis 3 semanas después de la primera dosis (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Personas gravemente inmunocomprometidas de 5 años de edad y mayores

Se puede administrar una tercera dosis de la pauta primaria por vía intramuscular al menos 28 días después de la segunda dosis en personas que estén gravemente inmunocomprometidas (ver sección 4.4).

Si un niño cumple 12 años de edad entre sus dosis de la pauta de vacunación primaria, deberá completar la pauta con el mismo nivel de dosis de 10 microgramos.

Dosis de refuerzo

Dosis de refuerzo en niños de entre 5 y 11 años de edad

Se puede administrar una dosis de refuerzo de Comirnaty 10 microgramos por vía intramuscular al menos 6 meses después de la pauta primaria en niños de entre 5 y 11 años de edad.

Intercambiabilidad

No se ha establecido la intercambiabilidad de Comirnaty con vacunas frente a COVID-19 de otros fabricantes para completar la pauta primaria. Las personas que hayan recibido una dosis de Comirnaty deben seguir recibiendo Comirnaty para completar la pauta primaria.

Población pediátrica

Se dispone de una formulación pediátrica 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 Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Comirnaty 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. Los datos disponibles indican que el curso de la miocarditis y la pericarditis tras la vacunación no es diferente del curso de la miocarditis o la pericarditis en general (ver sección 4.8).

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 cardíaca, 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.

La recomendación de considerar la posibilidad de administrar una tercera dosis en personas gravemente inmunocomprometidas se basa en datos serológicos limitados procedentes de una serie de casos publicados sobre el manejo clínico de pacientes adultos con inmunocompromiso yatrógeno después de un trasplante de órgano sólido (ver sección 4.2).

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 segunda dosis de la vacuna.

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 1.518 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 10 µg y un total de 750 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 6 de septiembre de 2021, 2.158 (95,1 %) niños (1.444 que recibieron Comirnaty 10 µg y 714 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante al menos 2 meses después de la segunda dosis de Comirnaty 10 µg. Un análisis de los datos de acontecimientos adversos de la fase 2/3 del estudio 3 también incluyó a otros 2.379 participantes (1.591 que recibieron Comirnaty 10 µg y 788 que recibieron el placebo), de los cuales el 71,2 % tenía un periodo de seguimiento de al menos 2 semanas después de la segunda dosis hasta la fecha de corte de 8 de octubre de 2021. 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 15 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 y escalofríos (>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 401 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 y 9 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 22 de marzo de 2022 (mediana del tiempo de seguimiento de 1,3 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 fueron dolor en el lugar de inyección (>70 %), fatiga (>40 %), cefalea (>30 %), 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 de Comirnaty. La evaluación de la seguridad en el estudio 2 está en curso.

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 16 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.

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 presentaban una mediana de tiempo de seguimiento de 2,5 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (5 de octubre de 2021). No se identificaron nuevas reacciones adversas a 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 ($\geq 1/10$),
- frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
- poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),
- raras ($\geq 1/10.000$ 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 de órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Linfadenopatía ^a			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria ^b , angioedema ^b)			Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Disminución del apetito			
Trastornos psiquiátricos			Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		Letargia	Parálisis facial periférica aguda ^c		Parestesia ^d ; hipoestesia ^d

Trastornos cardiacos					Miocarditis ^d ; pericarditis ^d	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^d	Náuseas; vómitos ^d				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis; sudoración nocturna			Eritema multiforme ^d
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia; mialgia		Dolor en la extremidad ^e			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama						Hemorragia menstrual abundante ⁱ
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos; fiebre ^f ; hinchazón en el lugar de inyección	Enrojecimiento en el lugar de inyección ^h	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección			Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna ^d ; hinchazón facial ^g

- Se observó una frecuencia más alta de linfadenopatía en los participantes de entre 5 y 11 años de edad en el estudio 3 (2,5 % frente a 0,9 %) y en los participantes de 16 años de edad y mayores en el estudio 4 (2,8 % frente a 0,4 %) que recibieron una dosis de refuerzo que en los que recibieron 2 dosis.
- La categoría de frecuencia para la urticaria y el angioedema fue raras.
- 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.
- Reacción adversa determinada después de la autorización.
- Hace referencia al grupo vacunado.
- Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
- Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
- 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.
- 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](#) e incluir el número de lote si se dispone de él.

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 reactividad 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, otras vacunas virales, código ATC: J07BX03

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/m², 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.
- N = número de participantes en el grupo especificado.
 - n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
 - 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.
 - n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
 - 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.

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- 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.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- 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.
- 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 %) 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 cardíaca ≥ 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 [OMECA]).
 - 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. n_1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
 - b. n_2 = 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). 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 los títulos de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) 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 N^a = 1.305 casos n1^b Tiempo de vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a = 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.

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- 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.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

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 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 $\geq 4 \times$ LLOQ.

- 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.
- Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
- 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 $0,5 \times$ LLOQ.
- 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).
- 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 $\geq 0,8$.
- 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.
- n = número de participantes con respuesta serológica basada en el NT50 1 mes después de la segunda dosis.
- IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
- Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad).
- IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
- 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		
	1 mes después de la dosis de refuerzo (n ^b = 67)	1 mes después de la segunda dosis (n ^b = 96)	1 mes después de la dosis de refuerzo/ 1 mes después de la segunda dosis
Ensayo	GMT^c (IC del 95%^c)	GMT^c (IC del 95 %^c)	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.

- Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
- 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.
- 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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- 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)azanodiiil)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

Vial sin abrir

Vial congelado

18 meses si se conserva a entre -90 °C y -60 °C.

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.

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.

Vial descongelado

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.

Tamaños del envase: 10 viales o 195 viales

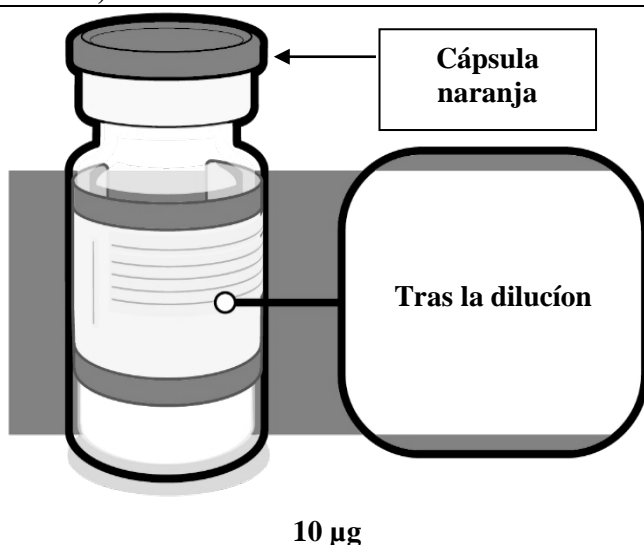
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación

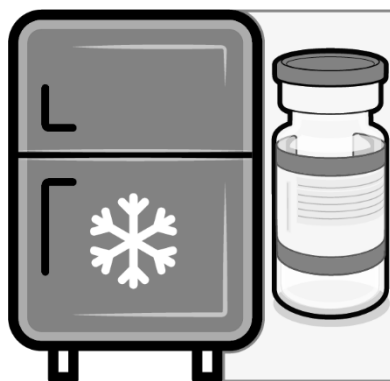
Comirnaty 10 microgramos/dosis debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

**VERIFICACIÓN DEL VIAL DE COMIRNATY 10 MICROGRAMOS/DOSIS
CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (NIÑOS DE ENTRE 5 Y 11 AÑOS
DE EDAD)**



- Compruebe que el vial tiene una cápsula de plástico de color naranja y un borde naranja alrededor de la etiqueta y que el nombre del producto es Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color naranja y un borde naranja y el nombre del producto es Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color morado, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color gris, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable, Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color granate, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

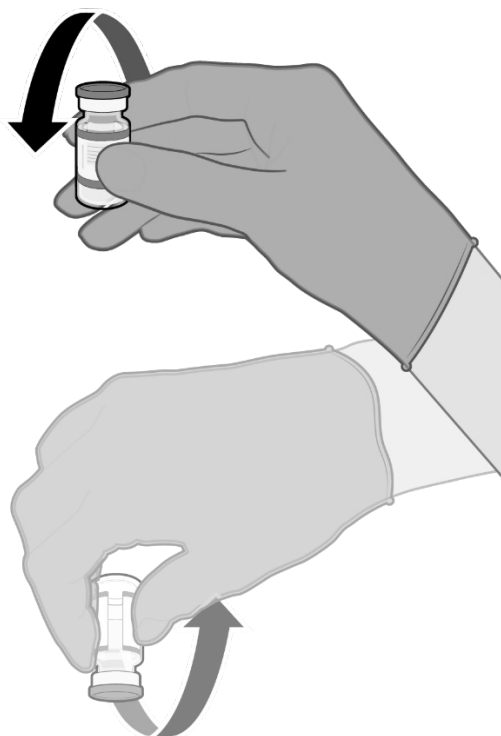
**MANEJO ANTES DEL USO DE COMIRNATY 10 MICROGRAMOS/DOSIS
CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (NIÑOS DE ENTRE 5 Y 11 AÑOS DE
EDAD)**



**Conservar durante
un máximo de
10 semanas a entre
2 °C y 8 °C.**

- Si el vial multidosis 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.

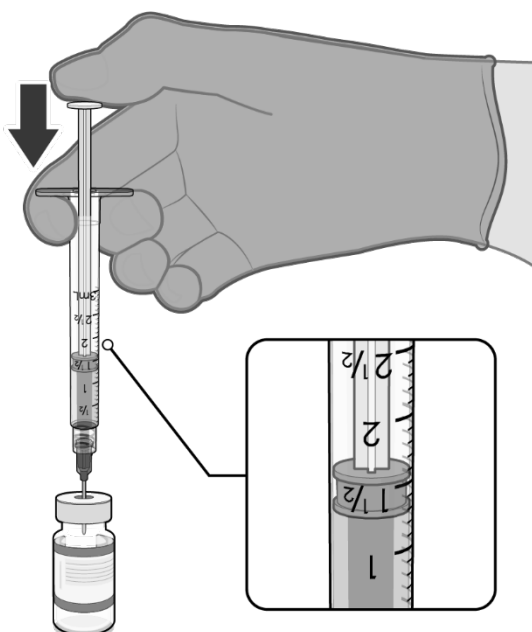
MEZCLA ANTES DE LA DILUCIÓN DE COMIRNATY 10 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (NIÑOS DE ENTRE 5 Y 11 AÑOS DE EDAD)



Suavemente 10 veces

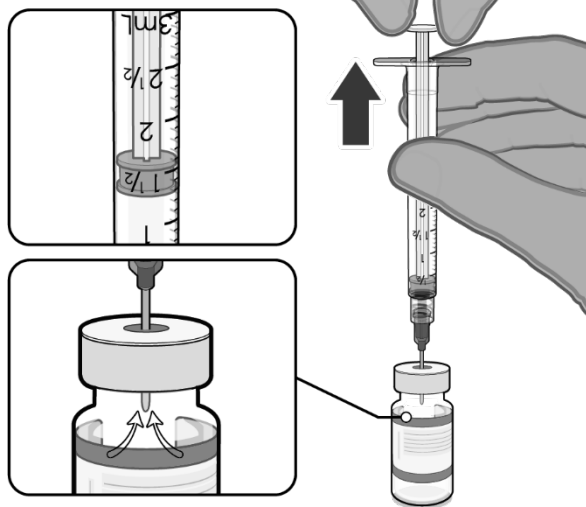
- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.

DILUCIÓN DE COMIRNATY 10 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (NIÑOS DE ENTRE 5 Y 11 AÑOS DE EDAD)



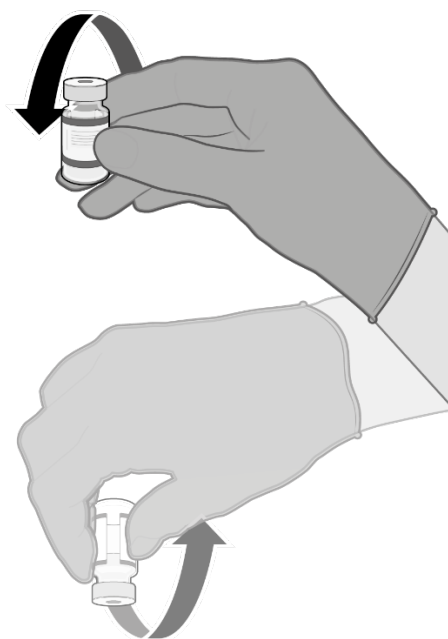
1,3 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)

- 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.



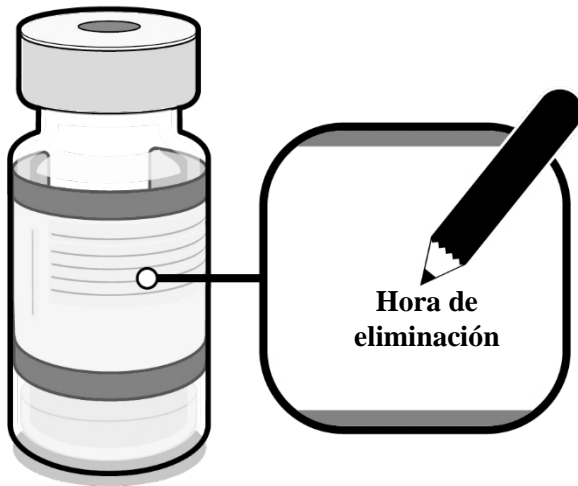
Tire del émbolo hasta 1,3 ml para extraer aire del vial.

- 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.



Suavemente 10 veces

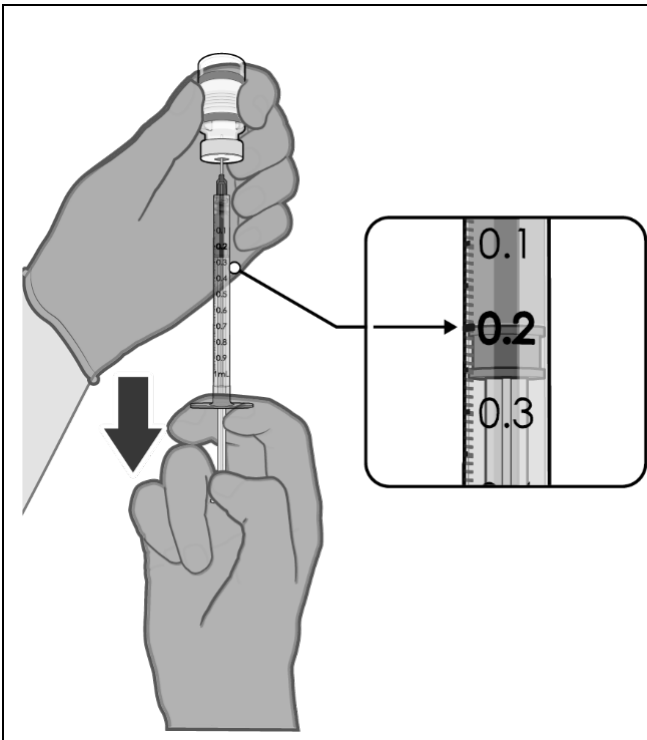
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.



**Anote la fecha y la hora apropiadas.
Se debe usar en las 12 horas siguientes a la dilución.**

- Los viales diluidos se deben marcar con la fecha y hora 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 INDIVIDUALES DE 0,2 ml DE COMIRNATY
10 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (NIÑOS
DE ENTRE 5 Y 11 AÑOS DE EDAD)**



0,2 ml de vacuna diluida

- 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 <http://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 (con nucleósidos modificados)

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 (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 congelada 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

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 de vacunación, deberá completar la pauta con el mismo nivel de dosis de 3 microgramos.

Intercambiabilidad

No se ha establecido la intercambiabilidad de Comirnaty con vacunas frente a COVID-19 de otros fabricantes para completar la pauta primaria. Las personas que hayan recibido una dosis de Comirnaty deben seguir recibiendo Comirnaty para completar la pauta primaria.

Población pediátrica

Se dispone de una formulación pediátrica para las personas de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad). Para ver información detallada, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Comirnaty 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. Los datos disponibles indican que el curso de la miocarditis y la pericarditis tras la vacunación no es diferente del curso de la miocarditis o la pericarditis en general (ver sección 4.8).

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 cardíaca, 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 pauta primaria de 3 dosis de la vacuna.

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 Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable, de Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable o de Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

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), 1.776 lactantes (1.178 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 598 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 29 de abril de 2022, 570 lactantes de entre 6 y 23 meses de edad que recibieron una pauta primaria de 3 dosis (386 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 184 recibieron un placebo) han sido objeto de seguimiento durante una mediana de 1,3 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), 2.750 niños (1.835 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 915 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 29 de abril de 2022, 886 niños de entre 2 y 4 años de edad que recibieron una pauta primaria de 3 dosis (606 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 280 recibieron un placebo) han sido objeto de seguimiento durante una mediana de 1,4 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 1.518 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 10 µg y un total de 750 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 6 de septiembre de 2021, 2.158 (95,1 %) niños (1.444 que recibieron Comirnaty 10 µg y 714 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante al menos 2 meses después de la segunda dosis de Comirnaty 10 µg. Un análisis de los datos de acontecimientos adversos de la fase 2/3 del estudio 3 también incluyó a otros 2.379 participantes (1.591 que recibieron Comirnaty 10 µg y 788 que recibieron el placebo), de los cuales el 71,2 % tenía un periodo de seguimiento de al menos 2 semanas después de la segunda dosis hasta la fecha de corte de 8 de octubre de 2021. 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 15 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 y escalofríos (>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 401 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 y 9 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 22 de marzo de 2022 (mediana del tiempo de seguimiento de 1,3 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 fueron dolor en el lugar de inyección (>70 %), fatiga (>40 %), cefalea (>30 %), 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 de Comirnaty. La evaluación de la seguridad en el estudio 2 está en curso.

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 reactividad.

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 16 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.

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 presentaban una mediana de tiempo de seguimiento de 2,5 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (5 de octubre de 2021). No se identificaron nuevas reacciones adversas a 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 ($\geq 1/10$),
- frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
- poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),
- raras ($\geq 1/10.000$ 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 de órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Linfadenopatía ^a			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema ⁱ , prurito, urticaria, angioedema ^b)			Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Disminución del apetito ^j			
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad ^k		Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, somnolencia ^k		Letargia	Parálisis facial periférica aguda ^c		Parestesia ^d ; hipoestesia ^d

Trastornos cardiacos					Miocarditis ^d ; pericarditis ^d	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^d	Náuseas; vómitos ^d				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis ; sudoración nocturna			Eritema multiforme ^d
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia; mialgia		Dolor en la extremidad ^e			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama						Hemorragia menstrual abundante ^l
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	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	Enrojecimiento en el lugar de inyección ^h	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección			Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado o la vacuna ^d ; hinchazón facial ^g

- Se observó una frecuencia más alta de linfadenopatía en los participantes de entre 5 y 11 años de edad en el estudio 3 (2,5 % frente a 0,9 %) y en los participantes de 16 años de edad y mayores en el estudio 4 (2,8 % frente a 0,4 %) que recibieron una dosis de refuerzo que en los que recibieron 2 dosis.
- La categoría de frecuencia para el angioedema fue raras.
- 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.
- Reacción adversa determinada después de la autorización.
- Hace referencia al grupo vacunado.
- Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
- Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
- El enrojecimiento en el lugar de inyección se produjo con una frecuencia mayor (muy frecuente) en 5 participantes de entre 6 meses y 11 años de edad.
- La categoría de frecuencia para el exantema fue frecuentes en los participantes de entre 6 y 23 meses de edad.
- La categoría de frecuencia para la disminución del apetito fue muy frecuentes en los participantes de entre 6 y 23 meses de edad.
- 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.
- 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](#) e incluir el número de lote si se dispone de él.

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 reactividad 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, otras vacunas virales, código ATC: J07BX03

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/m², 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 n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18.325 casos n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	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	19	94,7

	0,508 (3.848)	0,511 (3.880)	(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.

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- 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.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- 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	710	90,6

	4,859 (15.519)	4,654 (15.515)	(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.

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- 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.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- 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.
- 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 %) 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 cardíaca ≥ 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). 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 los títulos de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) 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 N^a = 1.305 casos n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	Placebo N^a = 663 casos n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	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.

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 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 $\geq 4 \times$ LLOQ.

- 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.
- Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
- 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 $0,5 \times$ LLOQ.
- 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).
- 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 $\geq 0,8$.
- 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.
- n = número de participantes con respuesta serológica basada en el NT50 1 mes después de la segunda dosis.
 - IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
 - Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad).
 - IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
 - 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		
	1 mes después de la dosis de refuerzo (n ^b = 67)	1 mes después de la segunda dosis (n ^b = 96)	1 mes después de la dosis de refuerzo/ 1 mes después de la segunda dosis
Ensayo	GMT ^c (IC del 95% ^c)	GMT ^c (IC del 95 % ^c)	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.

- Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
- 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.
- 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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- 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.1) 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 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.

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplan la definición del criterio de valoración.
- 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.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- 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 inuogenicidad 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/D e 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/D e 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 $\geq 4 \times$ 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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.
 - 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 $\geq 0,8$.
 - 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)azanodiiil)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

Vial sin abrir

Vial congelado

18 meses si se conserva a entre -90 °C y -60 °C.

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.

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.

Vial descongelado

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

0,4 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.

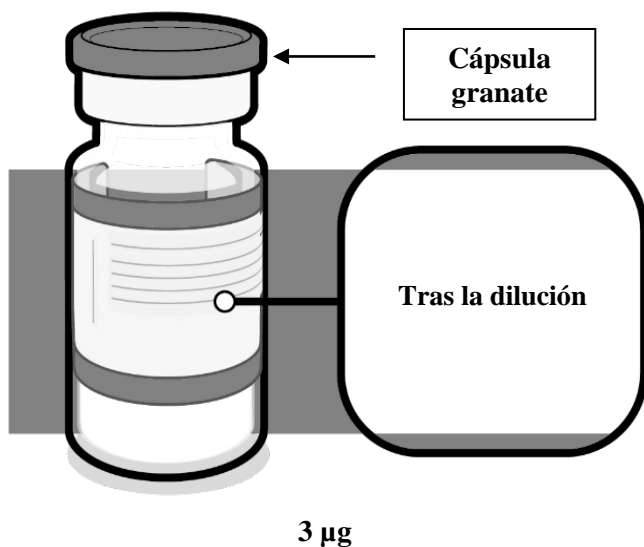
Tamaños del envase: 10 viales

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación

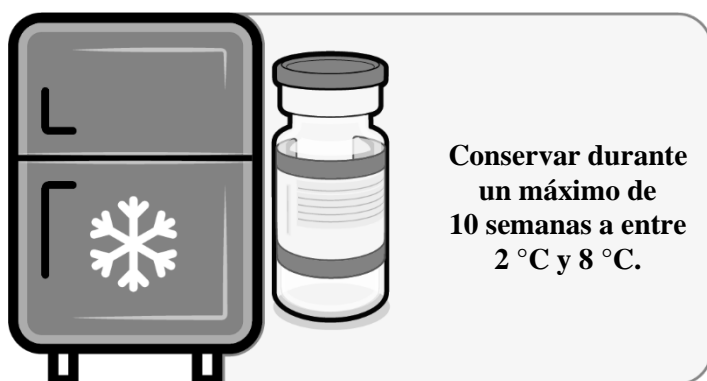
Comirnaty 3 microgramos/dosis debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

**VERIFICACIÓN DEL VIAL DE COMIRNATY 3 MICROGRAMOS/DOSIS
CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (LACTANTES Y NIÑOS DE ENTRE
6 MESES Y 4 AÑOS DE EDAD)**



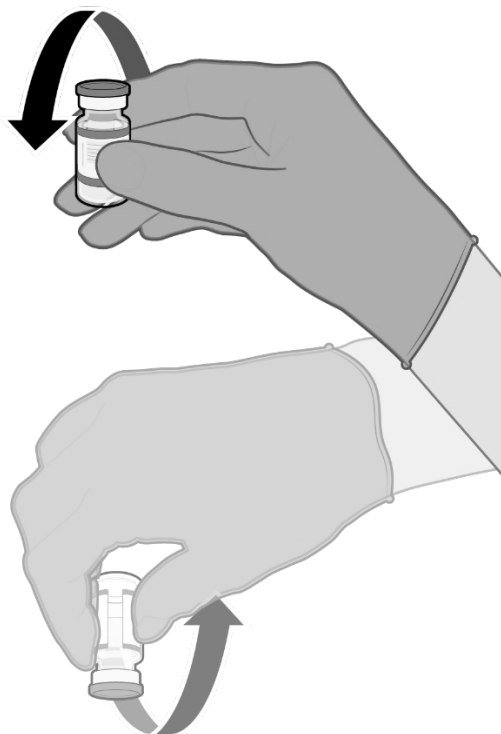
- Compruebe que el vial tiene una cápsula de plástico de color granate.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color morado, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color gris, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable, Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color naranja, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable.

**MANEJO ANTES DEL USO DE COMIRNATY 3 MICROGRAMOS/DOSIS
CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (LACTANTES Y NIÑOS DE ENTRE
6 MESES Y 4 AÑOS DE EDAD)**



- Si el vial multidosis 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.

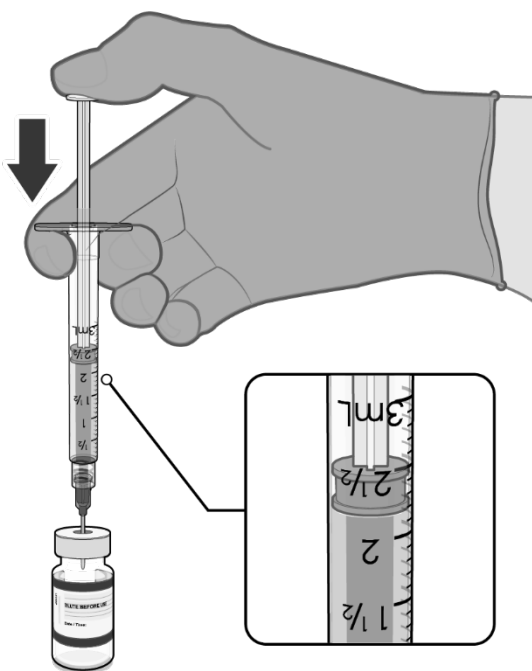
MEZCLA ANTES DE LA DILUCIÓN DE COMIRNATY 3 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (LACTANTES Y NIÑOS DE ENTRE 6 MESES Y 4 AÑOS DE EDAD)



Suavemente 10 veces

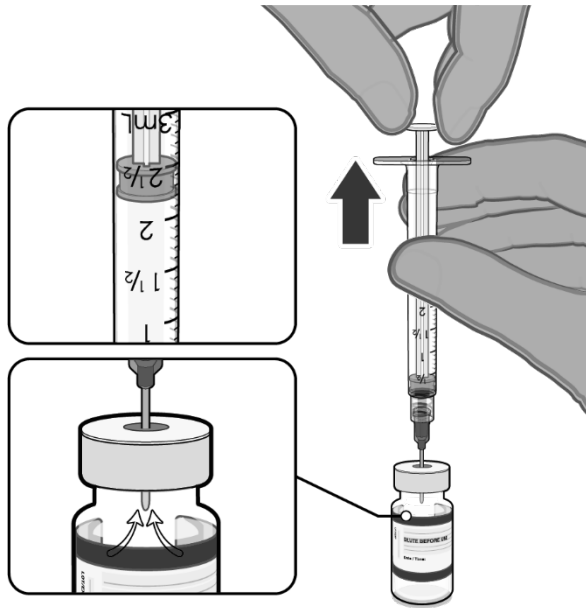
- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.

DILUCIÓN DE COMIRNATY 3 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (LACTANTES Y NIÑOS DE ENTRE 6 MESES Y 4 AÑOS DE EDAD)



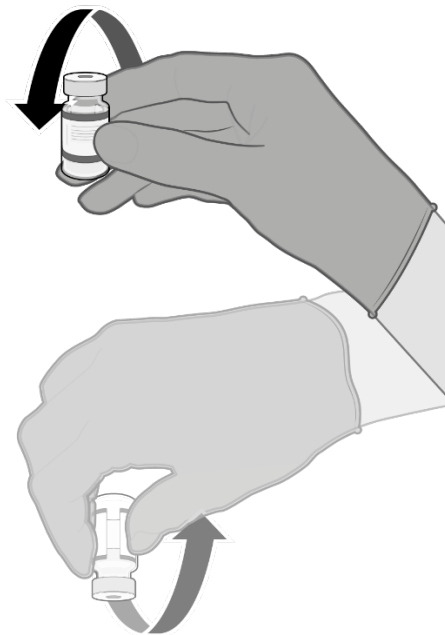
2,2 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %).

- 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.



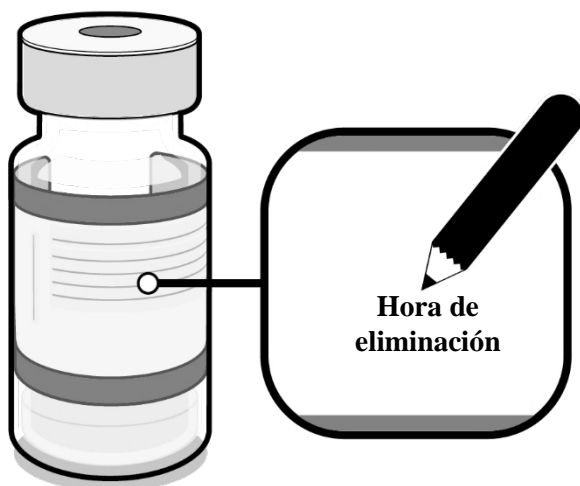
Tire del émbolo hasta 2,2 ml para extraer aire del vial.

- 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.



Suavemente 10 veces

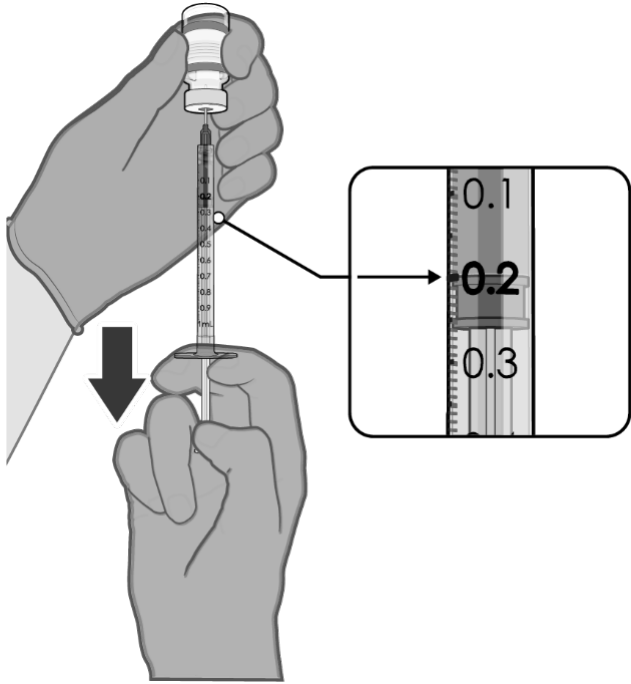
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.



**Anote la fecha y la hora apropiadas.
Se debe usar en las 12 horas siguientes a la dilución.**

- Los viales diluidos se deben marcar con la fecha y hora 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 INDIVIDUALES DE 0,2 ml DE COMIRNATY
3 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE
(LACTANTES Y NIÑOS DE ENTRE 6 MESES Y 4 AÑOS DE EDAD)**



0,2 ml de vacuna diluida

- 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 <http://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.1 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Un vial (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 riltozinamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (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 riltozinamerán 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.1).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión inyectable.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (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 que hayan recibido previamente al menos una pauta de vacunación primaria frente a COVID-19 (ver las secciones 4.2 y 5.1).

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.1 es de 0,3 ml administrados por vía intramuscular.

Debe haber un intervalo de al menos 3 meses entre la administración de Comirnaty Original/Omicron BA.1 y la última dosis previa de una vacuna frente a COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 solo está indicado en personas que hayan recibido previamente al menos una pauta de vacunación primaria frente a COVID-19.

Para ver información detallada sobre la pauta de vacunación primaria en personas de 12 años de edad y mayores, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable y de Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Comirnaty Original/Omicron BA.1 en niños menores de 12 años de edad. No hay datos disponibles.

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.1 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular (ver sección 6.6). No se debe diluir antes de su uso.

Los viales de Comirnaty Original/Omicron BA.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.

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. Los datos disponibles indican que el curso de la miocarditis y la pericarditis tras la vacunación no es diferente del curso de la miocarditis o la pericarditis en general (ver sección 4.8).

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 cardíaca, 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.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 Original/Omicron BA.1 puede no proteger a todas las personas que reciban la vacuna.

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.1 con otras vacunas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty Original/Omicron BA.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). Dado que las diferencias entre los productos se limitan a la secuencia de la proteína de la espícula y que no existen diferencias clínicamente significativas en la reactogenicidad, Comirnaty Original/Omicron BA.1 se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty Original/Omicron BA.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 Original/Omicron BA.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 Original/Omicron BA.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

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Participantes >55 años de edad: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (cuarta dosis)

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 Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) entre 4,7 y 11,5 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.1 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.1 fue similar al observado después de la dosis de refuerzo de Comirnaty (tercera dosis). Las reacciones adversas más frecuentes en participantes mayores de 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (>50 %), fatiga (>40 %), cefalea (>30 %), mialgia (>20 %), escalofríos y artralgia (>10 %). No se identificaron nuevas reacciones adversas con Comirnaty Original/Omicron BA.1.

Participantes de entre 18 y ≤55 años de edad: después de una dosis de refuerzo de Omicron BA.1 monovalente (cuarta dosis)

La seguridad de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.1 en personas de entre 18 y ≤55 años de edad se extrapola a partir de los datos de seguridad procedentes de un subgrupo de 315 adultos de entre 18 y ≤55 años de edad que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Omicron BA.1 30 µg (monovalente) después de completar 3 dosis de Comirnaty. Las reacciones adversas más frecuentes en estos participantes de entre 18 y ≤55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (>70 %), fatiga (>60 %), cefalea (>40 %), mialgia (>30 %), escalofríos (>30 %) y artralgia (>20 %).

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. La evaluación de la seguridad en el estudio 2 está en curso.

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 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.

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 presentaban una mediana de tiempo de seguimiento de 2,5 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (5 de octubre de 2021). No se identificaron nuevas reacciones adversas a 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 de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.1 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 ($\geq 1/10$),
 frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
 poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),
 raras ($\geq 1/10.000$ 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.1 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 12 años de edad y mayores

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Linfadenopatía ^a			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria ^b , angioedema ^b)			Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Disminución del apetito			
Trastornos psiquiátricos			Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		Letargia	Parálisis facial periférica aguda ^c		Parestesia ^d ; hipoestesia ^d
Trastornos cardiacos					Miocarditis ^d ; pericarditis ^d	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^d	Náuseas; vómitos ^d				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis; sudoración nocturna			Eritema multiforme ^d
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia; mialgia		Dolor en la extremidad ^e			

Trastornos del aparato reproductor y de la mama						Hemorragia menstrual abundante ^h
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos; fiebre ^f ; hinchazón en el lugar de inyección	Enrojecimiento en el lugar de inyección	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección			Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna ^d ; hinchazón facial ^g

- Se observó una frecuencia más alta de linfadenopatía (2,8 % frente a 0,4 %) en los participantes que recibieron una dosis de refuerzo en el estudio 4 que en los que recibieron 2 dosis.
- La categoría de frecuencia para la urticaria y el angioedema fue raras.
- 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.
- Reacción adversa determinada después de la autorización.
- Hace referencia al grupo vacunado.
- Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
- Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
- 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](#) e incluir el número de lote si se dispone de él.

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 reactividad 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, otras vacunas virales, código ATC: J07BX03

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 Original/Omicron BA.1

Inmunogenicidad relativa de la vacuna en participantes >55 años de edad: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (cuarta dosis)

En un análisis intermedio de un subgrupo del estudio 4 (subestudio E), 610 adultos mayores de 55 años de edad que habían completado una serie de 3 dosis de Comirnaty recibieron uno de los productos siguientes como dosis de refuerzo (cuarta dosis): Comirnaty (30 µg) o Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg). Las GMR y las tasas de respuesta serológica se evaluaron 1 mes después de la administración de la dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) hasta la fecha de corte de los datos del 16 de mayo de 2022, que representa una mediana de seguimiento tras la dosis de refuerzo de al menos 1,7 meses. La dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) se administró entre 4,7 y 11,5 meses (mediana 6,3 meses) después de la tercera dosis.

El objetivo principal del análisis era evaluar la superioridad con respecto al nivel del título de anticuerpos neutralizantes y la no inferioridad con respecto a la tasa de respuesta serológica de la respuesta inmunitaria frente a la variante ómicron inducida por una dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) en comparación con la respuesta provocada por una dosis de Comirnaty (30 µg) administrada como cuarta dosis en participantes mayores de 55 años de edad que habían recibido previamente Comirnaty.

Se cumplió la superioridad de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) frente a Comirnaty (30 µg), ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR era >1 (tabla 2).

Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la vacunación del estudio). Si el valor inicial es inferior al LLOQ, el valor posterior a la vacunación de $\geq 4 \times$ LLOQ se considera una respuesta serológica.

La diferencia en los porcentajes de participantes que alcanzaron una respuesta serológica a la variante ómicron entre el grupo que recibió Comirnaty Original/Omicron BA.1 (71,6 %) y el grupo que recibió Comirnaty (57 %) fue del 14,6 % (IC del 95 % bilateral: 4,0 %, 24,9 %). Por consiguiente, se cumplió la no inferioridad.

Tabla 2: Subestudio E - Razón de la media geométrica para la comparación entre grupos de vacuna – participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la cuarta dosis – cohorte ampliada – subgrupo de inmunogenicidad – participantes mayores de 55 años de edad – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo	Grupo de vacuna (conforme a la aleatorización)	Punto temporal de obtención de muestras ^a	N ^b	GMT (IC del 95 % ^c)	GMR (IC del 95 % ^d)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - ómicron BA.1 - NT50 (título)	Comirnaty (30 µg)	1 mes	163	455,8 (365,9, 567,6)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)	1 mes	178	711,0 (588,3, 859,2)	1,56 (1,17, 2,08)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - cepa de referencia - NT50 (título)	Comirnaty (30 µg)	1 mes	182	5998,1 (5223,6, 6887,4)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)	1 mes	186	5933,2 (5188,2, 6785,2)	0,99 (0,82, 1,20)

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

Nota: Subgrupo de inmunogenicidad = 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.

- Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
- 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.
- 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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (grupo de vacuna en la fila correspondiente – Comirnaty [30 µg] y el IC correspondiente (basado en la distribución de la *t* de Student).

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 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/m², enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

La información 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 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 n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18.325 casos n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	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.

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- 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.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- 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 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 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.
- N = número de participantes en el grupo especificado.
 - n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
 - 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.
 - n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
 - 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.
 - 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 %) 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 5), 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 5: 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 cardíaca ≥ 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). 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 los títulos de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) 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 6.

Tabla 6: 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)	750,6 ^b (656,2; 858,6)	3,29 ^c (2,77; 3,90)	S ^d

Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[†]	200 ^e	199 ^f 99,5 % (97,2 %, 100,0 %)	196 ^f 98,0 % (95,0 %, 99,5 %)	1,5% ^g (– 0,7 %, 3,7 % ^h)	Si
---	------------------	---	--	--	----

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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.

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 $\geq 0,80$.

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 7 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 7: 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).

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- 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.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- 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).
- 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 pseudovirus (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 embrionario 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

Vial sin abrir

Vial congelado

18 meses si se conserva a entre -90 °C y -60 °C.

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.

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.

Vial descongelado

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 $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante el periodo de validez de 10 semanas a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 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.

Vial abierto

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 12 horas a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 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 $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

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

2,25 ml de 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 gris con un precinto de aluminio. Cada vial contiene 6 dosis, ver sección 6.6.

Tamaños del envase: 10 viales o 195 viales.

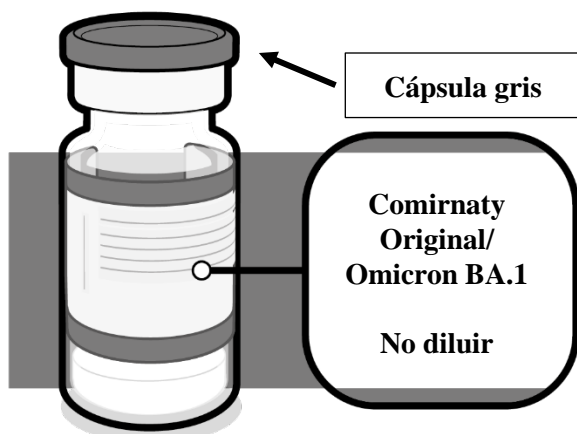
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación

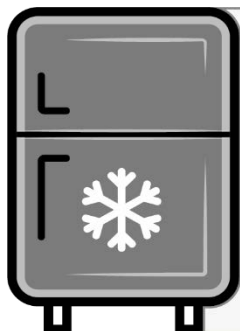
Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramos)/dosis debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

**VERIFICACIÓN DEL VIAL DE COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1
(15/15 MICROGRAMOS)/DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE
12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)**



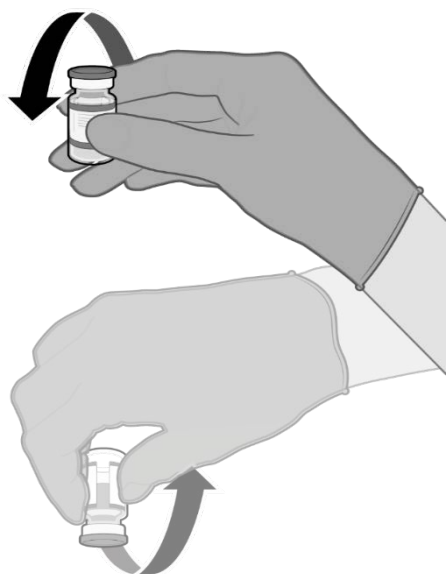
- Compruebe que el vial tiene una cápsula de plástico de color gris y un borde gris alrededor de la etiqueta y que el nombre del producto es Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color gris y un borde gris y el nombre del producto es Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color morado, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color naranja, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color granate, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

**MANEJO ANTES DEL USO DE COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1
(15/15 MICROGRAMOS)/DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE
12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)**



Conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C, actualizar la fecha de caducidad en la caja

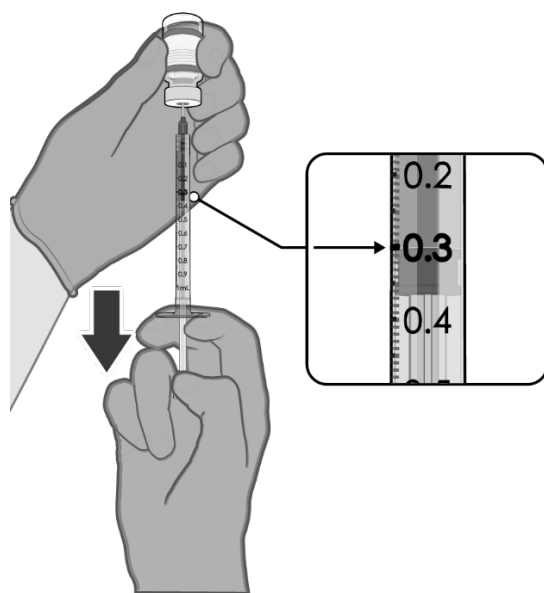
- Si el vial multidosis se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 6 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad 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.



Suavemente 10 veces

- 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.

PREPARACIÓN DE DOSIS INDIVIDUALES DE 0,3 ml DE COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1 (15/15 MICROGRAMOS)/DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)



0,3 ml de vacuna

- 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.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.

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/1/20/1528/006
EU/1/20/1528/007

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 <http://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 (con nucleósidos modificados)

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 (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 congelada 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 que hayan recibido previamente al menos una pauta de vacunación primaria frente a COVID-19 (ver las secciones 4.2 y 5.1).

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 es de 0,3 ml administrados por vía intramuscular.

Debe haber un intervalo de al menos 3 meses entre la administración de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y la última dosis previa de una vacuna frente a COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 solo está indicado en personas que hayan recibido previamente al menos una pauta de vacunación primaria frente a COVID-19.

Para ver información detallada sobre la pauta de vacunación primaria en personas de 12 años de edad y mayores, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable y de Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable.

Población pediátrica

Se dispone de una formulación pediátrica para las personas de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad). Para ver información detallada, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en niños menores de 12 años de edad. No hay datos disponibles.

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 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 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. Los datos disponibles indican que el curso de la miocarditis y la pericarditis tras la vacunación no es diferente del curso de la miocarditis o la pericarditis en general (ver sección 4.8).

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 cardíaca, 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.

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 embrionario, 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 una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se infiere a partir de los datos de seguridad de una dosis de refuerzo de una vacuna adaptada a la variante ómicron BA.1 en personas de 18 años de edad y mayores y de una dosis de refuerzo de la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente en personas de 5 años de edad y mayores.

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. La evaluación de la seguridad en el estudio 2 está en curso.

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 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.

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 presentaban una mediana de tiempo de seguimiento de 2,5 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (5 de octubre de 2021). No se identificaron nuevas reacciones adversas a 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 >55 años de edad: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty

Original/Omicron BA.1 (cuarta dosis)

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 Original/Omicron BA.1 (15/15 μg) entre 4,7 y 11,5 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.1 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.1 fue similar al observado después de la dosis de refuerzo de Comirnaty (tercera dosis). Las reacciones adversas más frecuentes en participantes mayores de 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (>50 %), fatiga (>40 %), cefalea (>30 %), mialgia (>20 %), escalofríos y artralgia (>10 %). No se identificaron nuevas reacciones adversas con Comirnaty Original/Omicron BA.1.

Participantes de entre 18 y ≤55 años de edad: después de una dosis de refuerzo de Omicron BA.1 monovalente (cuarta dosis)

La seguridad de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.1 en personas de entre 18 y ≤55 años de edad se extrapola a partir de los datos de seguridad procedentes de un subgrupo de 315 adultos de entre 18 y ≤55 años de edad que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Omicron BA.1 30 µg (monovalente) después de completar 3 dosis de Comirnaty. Las reacciones adversas más frecuentes en estos participantes de entre 18 y ≤55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (>70 %), fatiga (>60 %), cefalea (>40 %), mialgia (>30 %), escalofríos (>30 %) y artralgia (>20 %).

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Omicron BA.1 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.1 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 12 años de edad y mayores

Sistema de clasificación de órganos	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)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Linfadenopatía ^a			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria ^b , angioedema ^b)			Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Disminución del apetito			
Trastornos psiquiátricos			Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		Letargia	Parálisis facial periférica aguda ^c		Parestesia ^d ; hipoestesia ^d
Trastornos cardiacos					Miocarditis ^d ; pericarditis ^d	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^d	Náuseas; vómitos ^d				

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis ; sudoración nocturna			Eritema multiforme ^d
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia; mialgia		Dolor en la extremidad ^e			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama						Hemorragia menstrual abundante ^h
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos ; fiebre ^f ; hinchazón en el lugar de inyección	Enrojecimiento en el lugar de inyección	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección			Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna ^d ; hinchazón facial ^g

- Se observó una frecuencia más alta de linfadenopatía (2,8 % frente a 0,4 %) en los participantes que recibieron una dosis de refuerzo en el estudio 4 que en los que recibieron 2 dosis.
- La categoría de frecuencia para la urticaria y el angioedema fue raras.
- 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.
- Reacción adversa determinada después de la autorización.
- Hace referencia al grupo vacunado.
- Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
- Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
- 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](#) e incluir el número de lote si se dispone de él.

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 reactividad 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, otras vacunas virales, código ATC: J07BX03

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

La eficacia de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se infiere a partir de la inmunogenicidad de una vacuna adaptada a la variante ómicron BA.1 en personas de 55 años de edad y mayores.

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Inmunogenicidad relativa de la vacuna en participantes >55 años de edad: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (cuarta dosis)

En un análisis intermedio de un subgrupo del estudio 4 (subestudio E), 610 adultos mayores de 55 años de edad que habían completado una serie de 3 dosis de Comirnaty recibieron uno de los productos siguientes como dosis de refuerzo (cuarta dosis): Comirnaty (30 µg) o Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg). Las GMR y las tasas de respuesta serológica se evaluaron 1 mes después de la administración de la dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) hasta la fecha de corte del 16 de mayo de 2022, que representa una mediana de seguimiento tras la dosis de refuerzo de al menos 1,7 meses. La dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) se administró entre 4,7 y 11,5 meses (mediana 6,3 meses) después de la tercera dosis.

El objetivo principal del análisis era evaluar la superioridad con respecto al nivel del título de anticuerpos neutralizantes y la no inferioridad con respecto a la tasa de respuesta serológica de la respuesta inmunitaria frente a la variante ómicron inducida por una dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) en comparación con la respuesta provocada por una dosis de Comirnaty (30 µg) administrada como cuarta dosis en participantes mayores de 55 años de edad que habían recibido previamente Comirnaty.

Se cumplió la superioridad de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) frente a Comirnaty (30 µg), ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR era >1 (tabla 2).

Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la vacunación del estudio). Si el valor inicial es inferior al LLOQ, el valor posterior a la vacunación de $\geq 4 \times$ LLOQ se considera una respuesta serológica.

La diferencia en los porcentajes de participantes que alcanzaron una respuesta serológica a la variante ómicron entre el grupo que recibió Comirnaty Original/Omicron BA.1 (71,6 %) y el grupo que recibió Comirnaty (57 %) fue del 14,6 % (IC del 95 % bilateral: 4,0 %, 24,9 %). Por consiguiente, se cumplió la no inferioridad.

Tabla 2: Subestudio E - Razón de la media geométrica para la comparación entre grupos de vacuna – participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la cuarta dosis – cohorte ampliada – subgrupo de inmunogenicidad – participantes mayores de 55 años de edad – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo	Grupo de vacuna (conforme a la aleatorización)	Punto temporal de obtención de muestras^a	N^b	GMT (IC del 95 %^c)	GMR (IC del 95 %^d)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - ómicron BA.1 - NT50 (título)	Comirnaty (30 µg)	1 mes	163	455,8 (365,9, 567,6)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)	1 mes	178	711,0 (588,3, 859,2)	1,56 (1,17, 2,08)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - cepa de referencia - NT50 (título)	Comirnaty (30 µg)	1 mes	182	5998,1 (5223,6, 6887,4)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)	1 mes	186	5933,2 (5188,2, 6785,2)	0,99 (0,82, 1,20)

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

Nota: Subgrupo de inmunogenicidad = 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.

- 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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (grupo de vacuna en la fila correspondiente – Comirnaty [30 µg] y el IC correspondiente (basado en la distribución de la *t* de Student).

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 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/m², enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

La información 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 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.

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- 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.
- 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 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 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.

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- 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.
- 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 %) 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 5), 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 5: 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 cardíaca ≥ 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). 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 los títulos de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) 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 6.

Tabla 6: 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)	750,6 ^b (656,2; 858,6)	3,29 ^c (2,77; 3,90)	S ^d
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[†]	200 ^e	199 ^f 99,5 % (97,2 %, 100,0 %)	196 ^f 98,0 % (95,0 %, 99,5 %)	1,5% ^g (- 0,7 %, 3,7 % ^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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.

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 $\geq 0,80$.

- 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 7 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 7: 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. n_2 = 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 pseudovirus (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-hidroxi-butil)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-fosfolina (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

Vial sin abrir

Vial congelado

18 meses si se conserva a entre -90 °C y -60 °C.

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 $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, los envases de 10 viales monodosis de la vacuna se pueden descongelar a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante 30 minutos.

Viales multidosis

Si se conservan congelados a entre $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, los envases de 10 viales multidosis de la vacuna se pueden descongelar a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante 30 minutos.

Vial descongelado

Conservación y transporte durante 10 semanas a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante el periodo de validez de 18 meses.

- Al pasar la vacuna a la conservación a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, 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 $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, se debe conservar a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. 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 $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

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 $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante el periodo de validez de 10 semanas a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 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.

Vial abierto

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 12 horas a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 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 $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

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.

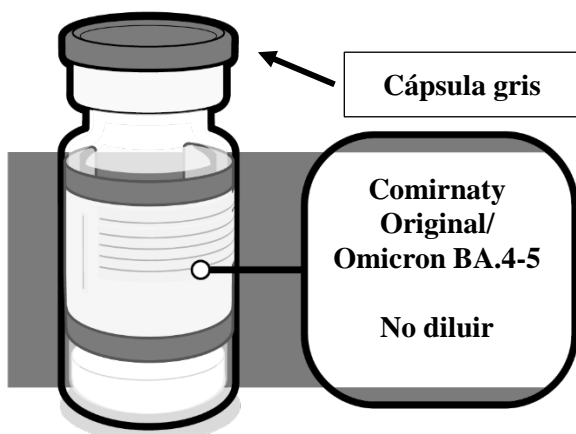
6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

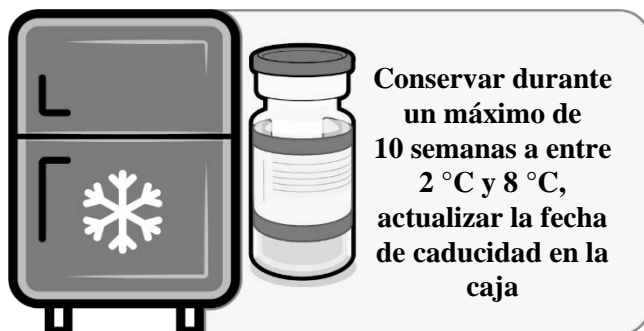
INSTRUCCIONES APLICABLES TANTO A LOS VIALES MONODOSIS COMO A LOS VIALES MULTIDOSIS

VERIFICACIÓN DEL VIAL DE COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (15/15 MICROGRAMOS)/DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)

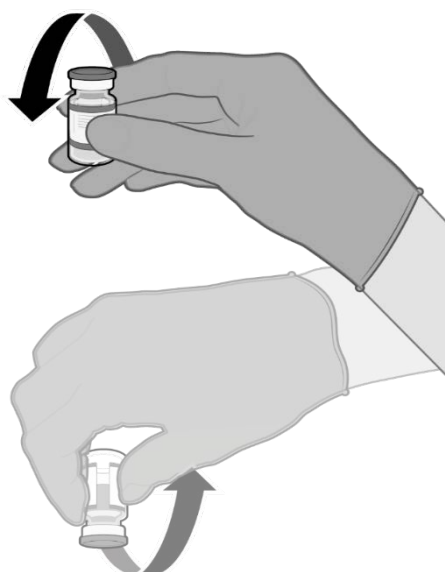


- Compruebe que el vial tiene una cápsula de plástico de color gris y un borde gris alrededor de la etiqueta y que el nombre del producto es Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color gris y un borde gris y el nombre del producto es Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color morado, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color naranja, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color granate, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

MANEJO ANTES DEL USO DE COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (15/15 MICROGRAMOS)/DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)



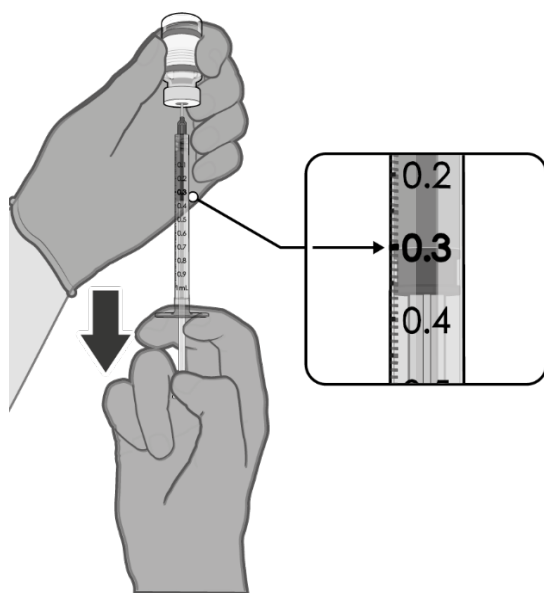
- Si el vial monodosis o multidosis se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
 - Viales monodosis: un envase 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.



Suavemente 10 veces

- 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.

PREPARACIÓN DE DOSIS INDIVIDUALES DE 0,3 ml DE COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (15/15 MICROGRAMOS)/DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)



0,3 ml de vacuna

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 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 <http://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 (con nucleósidos modificados)

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 (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 congelada 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 que hayan recibido previamente al menos una pauta de vacunación primaria frente a COVID-19 (ver las secciones 4.2 y 5.1).

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)

La dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 es de 0,2 ml administrados por vía intramuscular.

Debe haber un intervalo de al menos 3 meses entre la administración de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y la última dosis previa de una vacuna frente a COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 solo está indicado en personas que hayan recibido previamente al menos una pauta de vacunación primaria frente a COVID-19.

Para ver información detallada sobre la pauta de vacunación primaria en niños de entre 5 y 11 años de edad, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

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

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en niños menores de 5 años de edad. No hay datos disponibles.

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. Los datos disponibles indican que el curso de la miocarditis y la pericarditis tras la vacunación no es diferente del curso de la miocarditis o la pericarditis en general (ver sección 4.8).

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 cardíaca, 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.

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 una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se infiere a partir de los datos de seguridad de una dosis de refuerzo de una vacuna adaptada a la variante ómicron BA.1 en personas de 18 años de edad y mayores y de una dosis de refuerzo de la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente en personas de 5 años de edad y mayores.

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 1.518 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 10 µg y un total de 750 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 6 de septiembre de 2021, 2.158 (95,1 %) niños (1.444 que recibieron Comirnaty 10 µg y 714 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante al menos 2 meses después de la segunda dosis de Comirnaty 10 µg. Un análisis de los datos de acontecimientos adversos de la fase 2/3 del estudio 3 también incluyó a otros 2.379 participantes (1.591 que recibieron Comirnaty 10 µg y 788 que recibieron el placebo), de los cuales el 71,2 % tenía un periodo de seguimiento de al menos 2 semanas después de la segunda dosis hasta la fecha de corte de 8 de octubre de 2021. 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 15 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 y escalofríos (>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 401 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 y 9 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 22 de marzo de 2022 (mediana del tiempo de seguimiento de 1,3 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 fueron dolor en el lugar de inyección (>70 %), fatiga (>40 %), cefalea (>30 %), 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 de Comirnaty. La evaluación de la seguridad en el estudio 2 está en curso.

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 16 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.

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 presentaban una mediana de tiempo de seguimiento de 2,5 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (5 de octubre de 2021). No se identificaron nuevas reacciones adversas a 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 >55 años de edad: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (cuarta dosis)

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 Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) entre 4,7 y 11,5 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.1 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.1 fue similar al observado después de la dosis de refuerzo de Comirnaty (tercera dosis). Las reacciones adversas más frecuentes en participantes mayores de 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (>50 %), fatiga (>40 %), cefalea (>30 %), mialgia (>20 %), escalofríos y artralgia (>10 %). No se identificaron nuevas reacciones adversas con Comirnaty Original/Omicron BA.1.

Participantes de entre 18 y ≤55 años de edad: después de una dosis de refuerzo de Omicron BA.1 monovalente (cuarta dosis)

La seguridad de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.1 en personas de entre 18 y ≤55 años de edad se extrapola a partir de los datos de seguridad procedentes de un subgrupo de 315 adultos de entre 18 y ≤55 años de edad que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Omicron BA.1 30 µg (monovalente) después de completar 3 dosis de Comirnaty. Las reacciones adversas más frecuentes en estos participantes de entre 18 y ≤55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (>70 %), fatiga (>60 %), cefalea (>40 %), mialgia (>30 %), escalofríos (>30 %) y artralgia (>20 %).

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos de Comirnaty y Comirnaty Original/Omicron BA.1 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 ($\geq 1/10$),
frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),
raras ($\geq 1/10.000$ 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.1 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 5 años de edad y mayores

Sistema de clasificación de órganos	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)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Linfadenopatía ^a			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria ^b , angioedema ^b)			Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Disminución del apetito			
Trastornos psiquiátricos			Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		Letargia	Parálisis facial periférica aguda ^c		Parestesia ^d ; hipoestesia ^d
Trastornos cardiacos					Miocarditis ^d ; pericarditis ^d	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^d	Náuseas; vómitos ^d				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis; sudoración nocturna			Eritema multiforme ^d
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia; mialgia		Dolor en la extremidad ^e			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama						Hemorragia menstrual abundante ⁱ
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos; fiebre ^f ; hinchazón en el lugar de inyección	Enrojecimiento en el lugar de inyección ^h	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección			Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna ^d ; hinchazón facial ^g

-
- a. Se observó una frecuencia más alta de linfadenopatía en los participantes de entre 5 y 11 años de edad en el estudio 3 (2,5 % frente a 0,9 %) y en los participantes de 16 años de edad y mayores en el estudio 4 (2,8 % frente a 0,4 %) que recibieron una dosis de refuerzo que en los que recibieron 2 dosis.
 - 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 grupo 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](#) e incluir el número de lote si se dispone de él.

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 reactividad 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, otras vacunas virales, código ATC: J07BX03

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

La eficacia de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se infiere a partir de la inmunogenicidad de una vacuna adaptada a la variante ómicron BA.1 en personas de 55 años de edad y mayores.

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Inmunogenicidad relativa de la vacuna en participantes >55 años de edad: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (cuarta dosis)

En un análisis intermedio de un subgrupo del estudio 4 (subestudio E), 610 adultos mayores de 55 años de edad que habían completado una serie de 3 dosis de Comirnaty recibieron uno de los productos siguientes como dosis de refuerzo (cuarta dosis): Comirnaty (30 µg) o Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg). Las GMR y las tasas de respuesta serológica se evaluaron 1 mes después de la administración de la dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) hasta la fecha de corte del 16 de mayo de 2022, que representa una mediana de seguimiento tras la dosis de refuerzo de al menos 1,7 meses. La dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) se administró entre 4,7 y 11,5 meses (mediana 6,3 meses) después de la tercera dosis.

El objetivo principal del análisis era evaluar la superioridad con respecto al nivel del título de anticuerpos neutralizantes y la no inferioridad con respecto a la tasa de respuesta serológica de la respuesta inmunitaria frente a la variante ómicron inducida por una dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) en comparación con la respuesta provocada por una dosis de Comirnaty (30 µg) administrada como cuarta dosis en participantes mayores de 55 años de edad que habían recibido previamente Comirnaty.

Se cumplió la superioridad de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) frente a Comirnaty (30 µg), ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la GMR era >1 (tabla 2).

Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al valor inicial (antes de la vacunación del estudio). Si el valor inicial es inferior al LLOQ, el valor posterior a la vacunación de $\geq 4 \times$ LLOQ se considera una respuesta serológica.

La diferencia en los porcentajes de participantes que alcanzaron una respuesta serológica a la variante ómicron entre el grupo que recibió Comirnaty Original/Omicron BA.1 (71,6 %) y el grupo que recibió Comirnaty (57 %) fue del 14,6 % (IC del 95 % bilateral: 4,0 %, 24,9 %). Por consiguiente, se cumplió la no inferioridad.

Tabla 2: Subestudio E - Razón de la media geométrica para la comparación entre grupos de vacuna – participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la cuarta dosis – cohorte ampliada – subgrupo de inmunogenicidad – participantes mayores de 55 años de edad – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo	Grupo de vacuna (conforme a la aleatorización)	Punto temporal de obtención de muestras ^a	N ^b	GMT (IC del 95 % ^c)	GMR (IC del 95 % ^d)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - ómicron BA.1 - NT50 (título)	Comirnaty (30 µg)	1 mes	163	455,8 (365,9, 567,6)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)	1 mes	178	711,0 (588,3, 859,2)	1,56 (1,17, 2,08)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - cepa de referencia - NT50 (título)	Comirnaty (30 µg)	1 mes	182	5998,1 (5223,6, 6887,4)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)	1 mes	186	5933,2 (5188,2, 6785,2)	0,99 (0,82, 1,20)

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

Nota: Subgrupo de inmunogenicidad = 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.

- Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
- 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.
- 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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon exponenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (grupo de vacuna en la fila correspondiente – Comirnaty [30 µg]) y el IC correspondiente (basado en la distribución de la *t* de Student).

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 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/m², enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

La información 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 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.

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- 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.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- 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 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 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 n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	Placebo N^a = 21.096 casos n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	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.

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- 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.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- 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.
- 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 %) 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 5), 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 5: 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 cardíaca ≥ 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). 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 los títulos de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) 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 6 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 6: 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 N^a = 1.305 casos n1^b Tiempo de vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a = 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.

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- 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.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

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 7.

Tabla 7: 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 $\geq 4 \times$ LLOQ.

- 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.
- Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
- 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 $0,5 \times$ LLOQ.
- 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).
- 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 $\geq 0,8$.
- 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.
- n = número de participantes con respuesta serológica basada en el NT50 1 mes después de la segunda dosis.
- IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
- Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (entre 5 y 11 años de edad menos entre 16 y 25 años de edad).
- IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
- 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 8.

Tabla 8: 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		
	1 mes después de la dosis de refuerzo (n ^b = 67)	1 mes después de la segunda dosis (n ^b = 96)	1 mes después de la dosis de refuerzo/ 1 mes después de la segunda dosis
Ensayo	GMT^c (IC del 95%^c)	GMT^c (IC del 95 %^c)	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.

- Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
- 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.
- 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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- 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)azanodiiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

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

1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina (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

Vial sin abrir

Vial congelado

18 meses si se conserva a entre -90 °C y -60 °C.

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.

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.

Vial descongelado

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.

Tamaños del envase: 10 viales o 195 viales

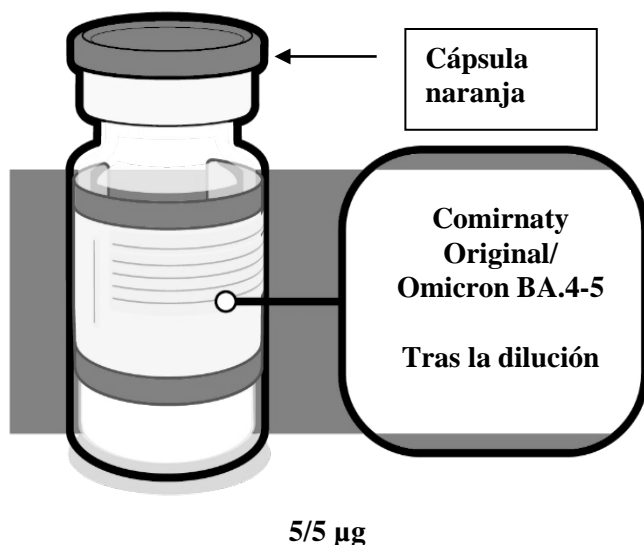
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación

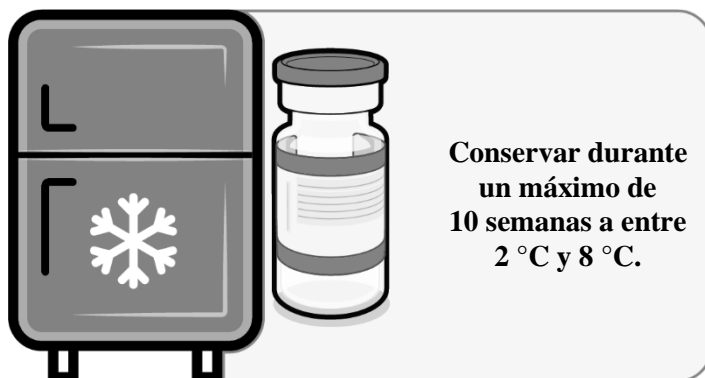
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

**VERIFICACIÓN DEL VIAL DE COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5
(5/5 MICROGRAMOS)/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE
(NIÑOS DE ENTRE 5 Y 11 AÑOS DE EDAD)**



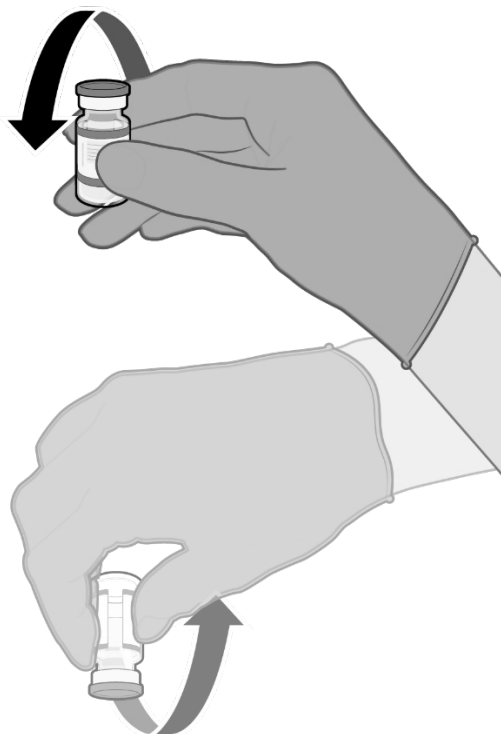
- Compruebe que el vial tiene una cápsula de plástico de color naranja y un borde naranja alrededor de la etiqueta y que el nombre del producto es Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color naranja y un borde naranja y el nombre del producto es Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color morado, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color gris, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable, Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color granate, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

**MANEJO ANTES DEL USO DE 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 multidosis 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.

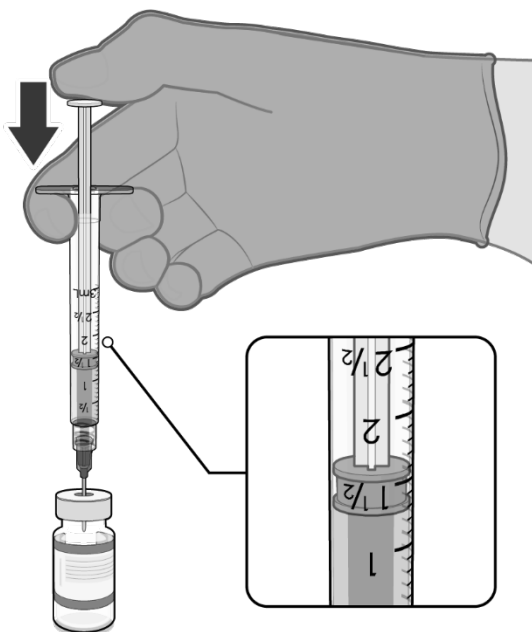
MEZCLA ANTES DE LA DILUCIÓN DE COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 MICROGRAMOS)/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (NIÑOS DE ENTRE 5 Y 11 AÑOS DE EDAD)



Suavemente 10 veces

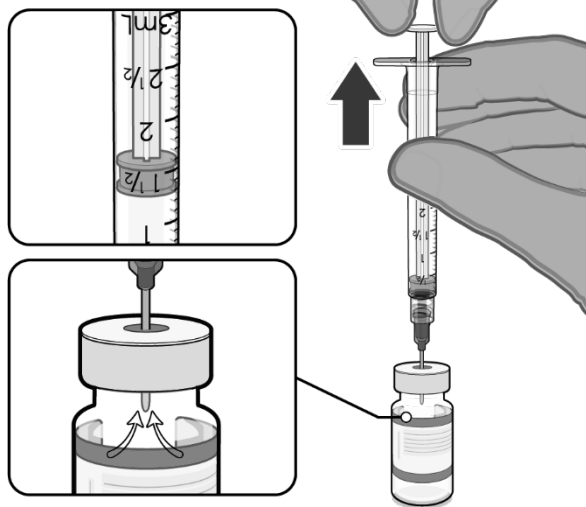
- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.

DILUCIÓN DE COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 MICROGRAMOS)/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (NIÑOS DE ENTRE 5 Y 11 AÑOS DE EDAD)



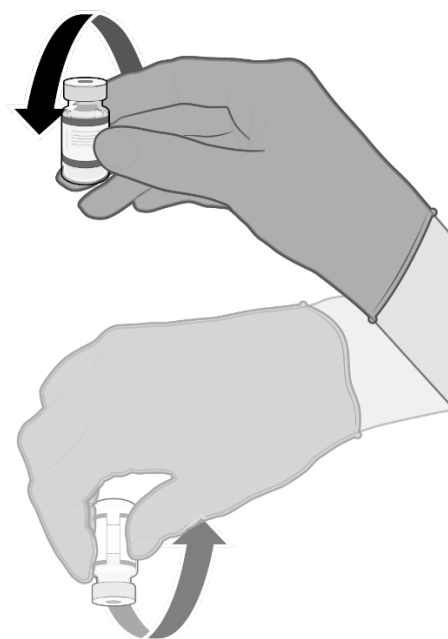
1,3 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)

- 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.



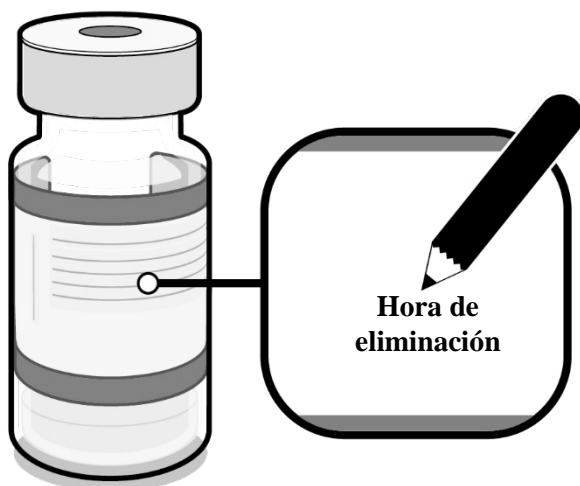
Tire del émbolo hasta 1,3 ml para extraer aire del vial.

- 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.



Suavemente 10 veces

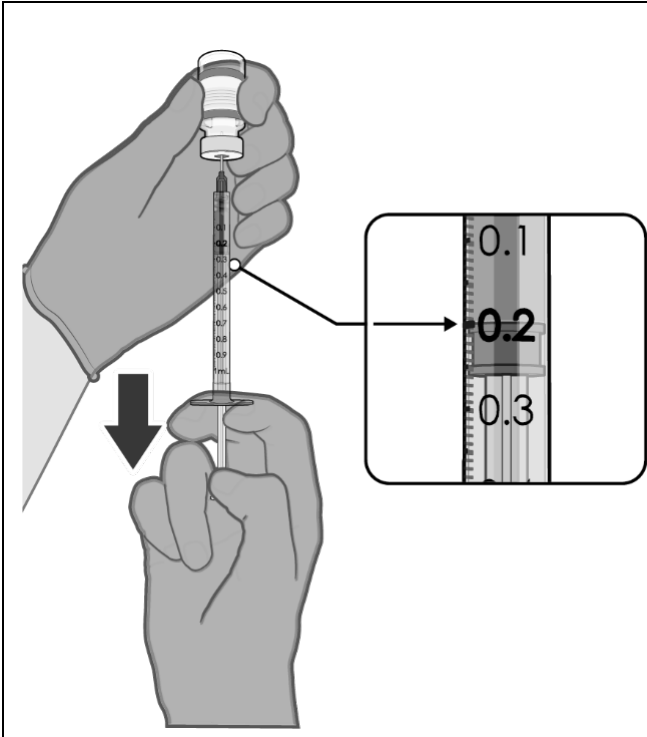
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.



**Anote la fecha y la hora apropiadas.
Se debe usar en las 12 horas siguientes a la dilución.**

- Los viales diluidos se deben marcar con la fecha y hora 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 INDIVIDUALES DE 0,2 ml DE COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 MICROGRAMOS)/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (NIÑOS DE ENTRE 5 Y 11 AÑOS DE EDAD)



0,2 ml de vacuna diluida

- 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 <http://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 GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemania

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Alemania

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlanda

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
88471 Laupheim
Alemania

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burt 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
2870 Puurs
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

ETIQUETA DE LA CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable
Adultos y adolescentes a partir de 12 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados)
tozinamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Tras la dilución, cada vial contiene 6 dosis de 0,3 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, cloruro de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, fosfato de disodio dihidrato, sacarosa, agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para dispersión inyectable
195 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular tras dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Escanear el código QR para más información.

Diluir antes de usar: Diluir cada vial con 1,8 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 1 mes. Tachar la fecha de caducidad anterior.)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservación:
Antes de la dilución, conservar a entre -90 °C y -60 °C en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Tras la dilución, conservar la vacuna a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 6 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/1/20/1528/001

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 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

6 dosis de 30 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 30 microgramos/dosis dispersión inyectable
adultos y adolescentes a partir de 12 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados)
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, hidrocloreuro 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



Escanear el código QR para más información.
URL: 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

Conservación:

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras la recepción. No volver a congelar una vez descongelado.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Leer el prospecto antes de usar y para obtener información adicional sobre la conservación.

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

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 (con nucleósidos modificados)
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, hidrocloreuro 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 y para obtener información de conservación adicional.

Escanear el código QR para más información.

Diluir 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

Conservación:

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción. No volver a congelar una vez descongelado.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Tras la dilución, conservar la vacuna 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 (con nucleósidos modificados)
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, hidrocloreto 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 y para obtener información de conservación adicional.

Escanear el código QR para más información.

Diluir 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

Conservación:

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción. No volver a congelar una vez descongelado.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Tras la dilución, conservar la vacuna 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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable
adultos y adolescentes a partir de 12 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados)
tozinamerán/riltozinamerán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 6 dosis de 0,3 ml.
Una dosis contiene 15 microgramos de tozinamerán y 15 microgramos de riltozinamerán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, hidrocloreuro de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión inyectable
10 viales multidosis
195 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular.
No diluir antes de usar

Escanear el código QR para más información.

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

Conservación:

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras la recepción. No volver a congelar una vez descongelado.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Leer el prospecto antes de usar y para obtener información adicional sobre la conservación.

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

EU/1/20/1528/006 10 viales multidosis

EU/1/20/1528/007 195 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.1 15/15 µg inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19
tozinamerán/riltozinamerán
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

6 dosis de 15/15 µg

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 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable
adultos y adolescentes a partir de 12 años
Vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados)
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, hidrocloreto 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



Escanear el código QR para más información.
URL: 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

Conservación:
Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras la recepción. No volver a congelar una vez descongelado.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Leer el prospecto antes de usar y para obtener información adicional sobre la conservación.

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

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 (con nucleósidos modificados)
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, hidrocloreto 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 y para obtener información de conservación adicional.

Escanear el código QR para más información.

Diluir 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

Conservación:

Conservar a entre 2 °C y 8 °C tras su recepción. No volver a congelar una vez descongelado.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Tras la dilución, conservar la vacuna 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:

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable Adultos y adolescentes a partir de los 12 años vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) 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 concentrado para 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.

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 Comirnaty 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 cardíaco) 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. 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.

Es posible que reciba una dosis de refuerzo de Comirnaty. La eficacia de Comirnaty, incluso después de una dosis de refuerzo, puede ser menor en personas inmunocomprometidas. 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 concentrado para dispersión inyectable en niños menores de 12 años de edad.

Hay disponible una presentación pediátrica para lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

Hay disponible una presentación pediátrica para niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad). Para más información, consulte el prospecto de Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

No se recomienda utilizar Comirnaty 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.

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.

Comirnaty contiene potasio y sodio

Esta vacuna contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de potasio».

Esta vacuna contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo se administra Comirnaty

Comirnaty se administra tras la dilución en forma de inyección de 0,3 ml en un músculo del brazo.

Recibirá dos inyecciones.

Se recomienda recibir la segunda dosis de la misma vacuna 3 semanas después de la primera dosis para completar la pauta de vacunación.

Si usted está inmunocomprometido, es posible que reciba una tercera dosis de Comirnaty al menos 28 días después de la segunda dosis.

Se puede administrar una dosis de refuerzo de Comirnaty al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19 en personas de 12 años de edad y mayores.

Consulte a su profesional sanitario sobre la elegibilidad para la dosis de refuerzo y sobre el momento de administrarla.

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
- escalofríos
- dolor en las articulaciones
- diarrea
- fiebre

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

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de la dosis de refuerzo)
- malestar
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- disminución del apetito
- sudoración excesiva
- sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 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 cardíaco (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** e incluir el número de lote si se dispone de él. 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 $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Los viales sin abrir se pueden conservar y transportar a entre $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un periodo único máximo de 2 semanas y volver a conservar a una temperatura de entre $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Si se conservan congelados a entre $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, los envases de 195 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante 30 minutos.

Transferencias de viales congelados conservados a temperatura ultrabaja ($<-60\text{ }^{\circ}\text{C}$)

- Las bandejas de viales cerradas que contengan 195 viales extraídas del congelador a temperatura ultrabaja ($<-60\text{ }^{\circ}\text{C}$) pueden permanecer a temperaturas de hasta $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un máximo de 5 minutos.
- Las bandejas de viales abiertas o las bandejas que contengan menos de 195 viales, extraídas del congelador a temperatura ultrabaja ($<-60\text{ }^{\circ}\text{C}$), pueden permanecer a temperaturas de hasta $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un máximo de 3 minutos.
- Una vez devueltas las bandejas de viales al congelador después de la exposición a una temperatura de hasta $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, deben permanecer en el congelador durante al menos 2 horas antes de que puedan extraerse de nuevo.

Transferencias de viales congelados conservados a entre $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$

- Las bandejas de viales cerradas que contengan 195 viales extraídas del congelador (entre $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$) pueden permanecer a temperaturas de hasta $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un máximo de 3 minutos.
- Las bandejas de viales abiertas o las bandejas que contengan menos de 195 viales, extraídas del congelador (entre $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$), pueden permanecer a temperaturas de hasta $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un máximo de 1 minuto.

Una vez extraído un vial de la bandeja de viales, se debe descongelar para su uso.

Tras la descongelación, la vacuna se debe diluir y usar inmediatamente. Sin embargo, los datos de estabilidad durante el uso han demostrado que una vez extraída del congelador, la vacuna sin diluir puede conservarse durante un máximo de 1 mes a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). Durante el periodo de validez de 1 mes a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, se puede transportar durante un máximo de 48 horas. Antes de su uso, la vacuna sin abrir se puede conservar durante un máximo de 2 horas a temperaturas de hasta $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

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

Tras la dilución, conservar y transportar la vacuna a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y usarla en un plazo de 6 horas. Desechar la vacuna no utilizada.

Una vez sacados del congelador y diluidos, los viales se deben marcar con la nueva fecha y hora de eliminación. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

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 es una vacuna de ARNm frente a COVID-19 llamada tozinamerán. Tras la dilución, el vial contiene 6 dosis de 0,3 ml con 30 microgramos de tozinamerán cada una.
- Los demás componentes son:
 - ((4-hidroxibutil)azanodiiil)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
 - cloruro de potasio
 - dihidrogenofosfato de potasio
 - cloruro de sodio
 - fosfato de disodio dihidrato
 - sacarosa
 - agua para preparaciones inyectables
 - hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
 - ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

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 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 morado con un precinto de aluminio.

Tamaño del envase: 195 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
2870 Puurs
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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

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 Α.Ε.
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 Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

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

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

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: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Administre Comirnaty por vía intramuscular tras la dilución en una pauta primaria de 2 dosis (0,3 ml cada una) con una separación de 3 semanas.

Se puede administrar una tercera dosis al menos 28 días después de la segunda dosis en personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Se puede administrar una dosis de refuerzo de Comirnaty (0,3 ml) al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19 en personas de 12 años de edad y mayores.

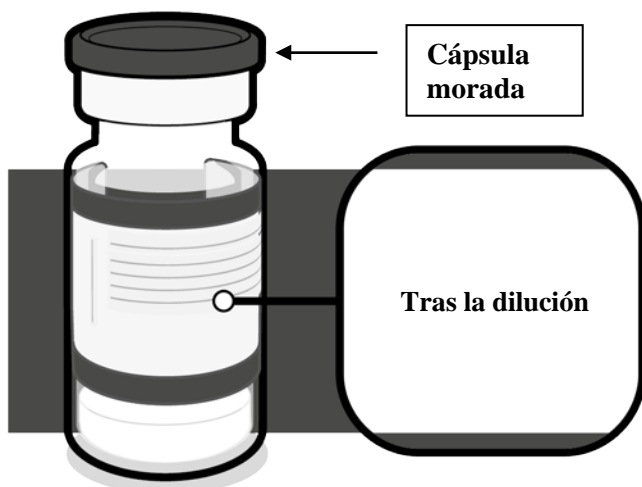
Trazabilidad

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

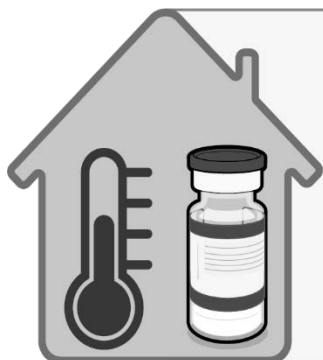
Comirnaty debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

**VERIFICACIÓN DEL VIAL DE COMIRNATY 30 MICROGRAMOS/DOSIS
CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE
EDAD Y MAYORES)**



- Compruebe que el vial tiene una cápsula de plástico de color morado.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color gris, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable, Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color naranja, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color granate, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

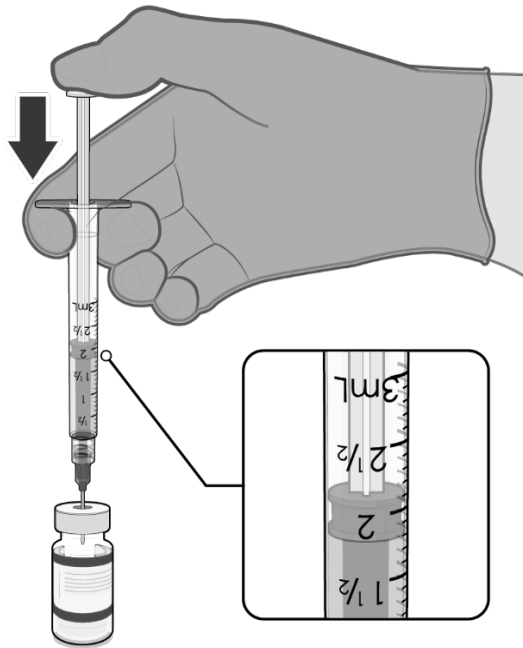
**DESCONGELACIÓN ANTES DE LA DILUCIÓN DE COMIRNATY
30 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE
(PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)**



**No más de 2 horas
a temperatura
ambiente
(hasta 30 °C)**

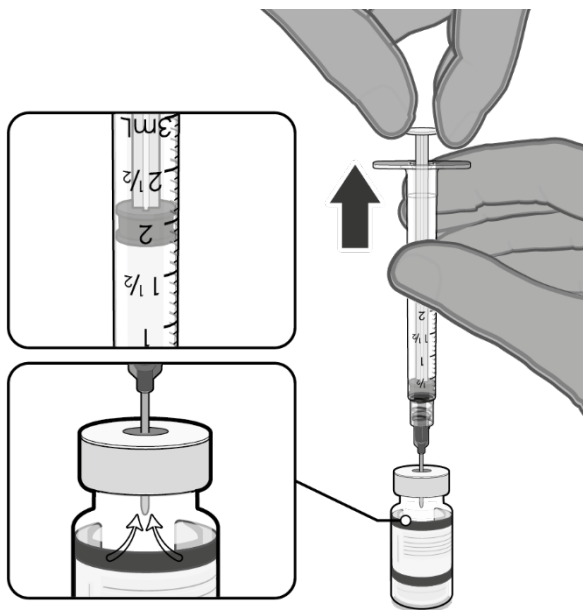
- El vial multidosis se conserva congelado y se debe descongelar antes de la dilución. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 195 viales puede tardar 3 horas en descongelarse. Como alternativa, los viales congelados también se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C para uso inmediato.
- El vial sin abrir se puede conservar durante un máximo de 1 mes a entre 2 °C y 8 °C; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). Durante el periodo de validez de 1 mes a entre 2 °C y 8 °C, se puede transportar durante un máximo de 48 horas.
- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente. Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 2 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.
- Invierta suavemente el vial diez 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.

DILUCIÓN DE COMIRNATY 30 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)



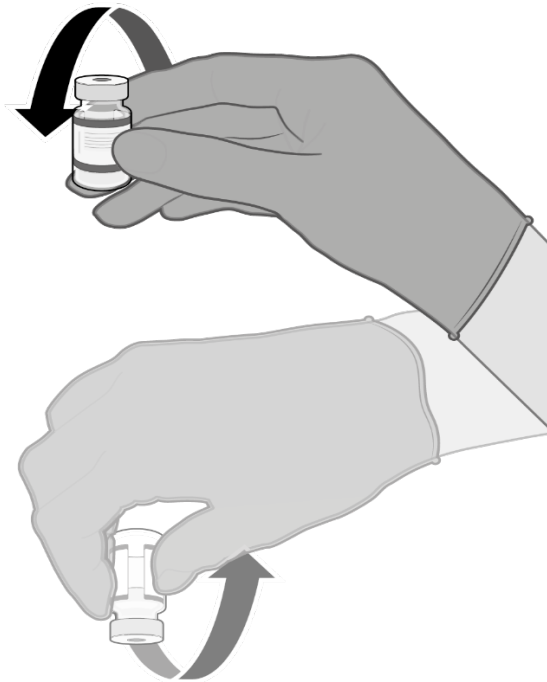
1,8 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %).

- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con 1,8 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.



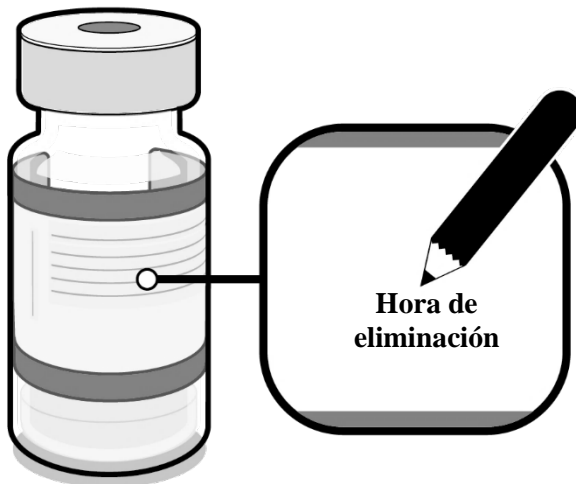
Tire del émbolo hasta 1,8 ml para extraer aire del vial.

- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 1,8 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.



Suavemente 10 veces

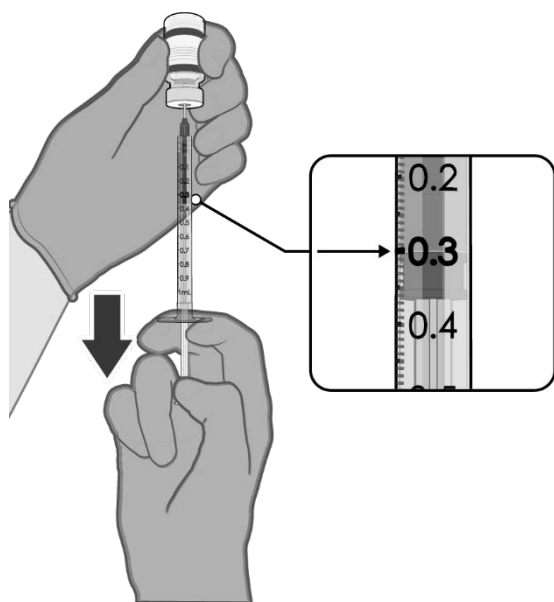
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.



**Anote la fecha y la hora apropiadas.
Se debe usar en las 6 horas siguientes a la dilución.**

- Los viales diluidos se deben marcar con la fecha y hora apropiadas.
- Tras la dilución, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de 6 horas, incluido cualquier tiempo de transporte.
- 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 INDIVIDUALES DE 0,3 ml DE COMIRNATY
30 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE
(PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)**



0,3 ml de vacuna diluida

- Tras la dilución, el vial contiene 2,25 ml a partir de los cuales se pueden extraer 6 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.

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.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 6 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 30 microgramos/dosis dispersión inyectable Adultos y adolescentes a partir de 12 años vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) 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.

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 Comirnaty 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 cardíaco) 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. 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.

Es posible que reciba una dosis de refuerzo Comirnaty. La eficacia de Comirnaty, incluso después de una dosis de refuerzo, puede ser menor en personas inmunocomprometidas. 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 disponible una presentación pediátrica para lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

Hay disponible una presentación pediátrica para niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad). Para más información, consulte el prospecto de Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

No se recomienda utilizar Comirnaty 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.

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 dos inyecciones.

Se recomienda recibir la segunda dosis de la misma vacuna 3 semanas después de la primera dosis para completar la pauta de vacunación.

Si usted está inmunocomprometido, es posible que reciba una tercera dosis de Comirnaty al menos 28 días después de la segunda dosis.

Se puede administrar una dosis de refuerzo de Comirnaty al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19 en personas de 12 años de edad y mayores.

Consulte a su profesional sanitario sobre la elegibilidad para la dosis de refuerzo y sobre el momento de administrarla.

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
- escalofríos
- dolor en las articulaciones
- diarrea
- fiebre

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

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de la dosis de refuerzo)
- malestar
- dolor en el brazo

- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- disminución del apetito
- sudoración excesiva
- sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 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 cardíaco (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](#) e incluir el número de lote si se dispone de él. 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 $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, los envases de 10 viales monodosis de la vacuna se pueden descongelar a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante 30 minutos.

Viales multidosis: Si se conservan congelados a entre $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante 30 minutos.

Viales descongelados: Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir se puede conservar y transportar refrigerado a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 eliminación a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. 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 $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

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

Viales abiertos: Tras la primera punción, conservar la vacuna a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 es una vacuna de ARNm frente a COVID-19 llamada 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
 - hidrocloreuro 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 del vial monodosis: 10 viales.

Tamaños del envase del vial 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
2870 Puurs
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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Deutschland
BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
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 Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

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: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Administre Comirnaty por vía intramuscular en una pauta primaria de 2 dosis (0,3 ml cada una) con una separación de 3 semanas.

Se puede administrar una tercera dosis al menos 28 días después de la segunda dosis en personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Se puede administrar una dosis de refuerzo de Comirnaty (0,3 ml) al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19 en personas de 12 años de edad y mayores.

Trazabilidad

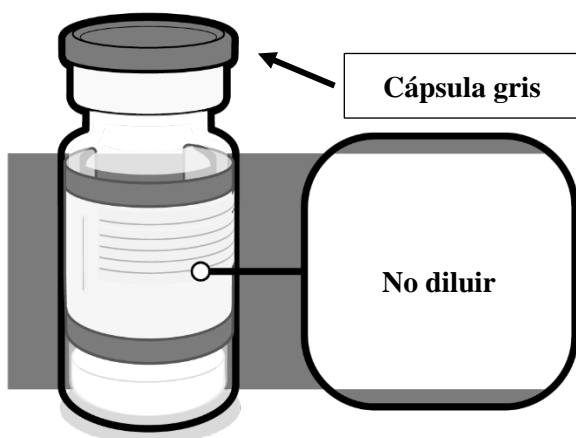
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación

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

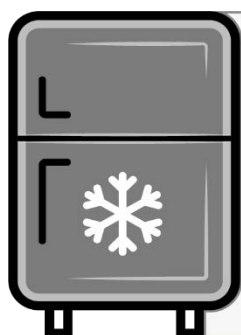
INSTRUCCIONES APLICABLES TANTO A LOS VIALES MONODOSIS COMO A LOS VIALES MULTIDOSIS

VERIFICACIÓN DEL VIAL DE COMIRNATY 30 MICROGRAMOS/DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)



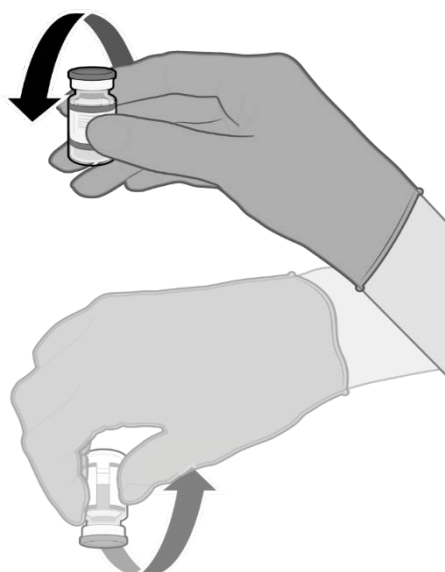
- Compruebe que el vial tiene una cápsula de plástico de color gris y un borde gris alrededor de la etiqueta y que el nombre del producto es Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color gris y un borde gris alrededor de la etiqueta y el nombre del producto es Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color morado, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color naranja, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color granate, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

**MANEJO ANTES DEL USO DE COMIRNATY 30 MICROGRAMOS/DOSIS
DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)**



Conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C, actualizar la fecha de caducidad en la caja

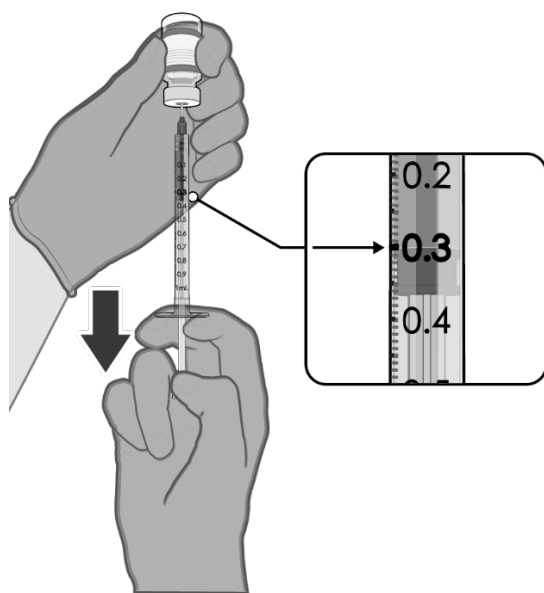
- Si el vial monodosis o multidosis se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
 - Viales monodosis: un envase 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.



Suavemente 10 veces

- 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.

**PREPARACIÓN DE DOSIS INDIVIDUALES DE 0,3 ml DE COMIRNATY
30 MICROGRAMOS/DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS
DE EDAD Y MAYORES)**



0,3 ml de vacuna

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 (con nucleósidos modificados) 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 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 su hijo 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 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.

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 a su médico, 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 Comirnaty 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 cardíaco) 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. 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.

Es posible que su hijo reciba una tercera dosis de Comirnaty. La eficacia de Comirnaty, incluso después de una tercera dosis, puede ser menor en personas inmunocomprometidas. 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

Hay disponible una presentación pediátrica para lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

No se recomienda utilizar Comirnaty en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty

Informe a su médico 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 a su médico, 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 para utilizar máquinas o realizar actividades tales como montar en bicicleta. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de reanudar actividades que requieran su plena atención.

3. Cómo se administra Comirnaty

Comirnaty se administra tras la dilución en forma de inyección de 0,2 ml en un músculo del brazo.

Su hijo recibirá dos inyecciones.

Se recomienda recibir la segunda dosis de la misma vacuna 3 semanas después de la primera dosis para completar la pauta de vacunación.

Si su hijo está inmunocomprometido, es posible que reciba una tercera dosis de Comirnaty al menos 28 días después de la segunda dosis.

Si un niño cumple 12 años de edad entre sus dosis de la pauta de vacunación primaria, deberá completar la pauta con el mismo nivel de dosis de 10 microgramos.

Se puede administrar una dosis de refuerzo de Comirnaty al menos 6 meses después de la pauta de vacunación primaria en niños de entre 5 y 11 años de edad.

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
- escalofríos
- dolor en las articulaciones
- diarrea
- fiebre

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)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de la dosis de refuerzo)
- malestar
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- disminución del apetito
- sudoración excesiva
- sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 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 cardíaco (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 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** e incluir el número de lote si se dispone de él. 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 $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibe congelada a entre $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. La vacuna congelada se puede conservar a entre $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ o a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ tras su recepción.

Si se conservan congelados a entre $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante 30 minutos.

Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir puede conservarse y transportarse refrigerado a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 eliminación a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. 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 es una vacuna de ARNm frente a COVID-19 llamada 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
 - hidrocloreuro 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

2870 Puurs
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 Α.Ε.
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

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +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

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: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Administre Comirnaty por vía intramuscular tras la dilución en una pauta de 2 dosis (0,2 ml cada una) con una separación de 3 semanas.

Se puede administrar una dosis de refuerzo de Comirnaty al menos 6 meses después de la pauta de vacunación primaria en niños de entre 5 y 11 años de edad.

Se puede administrar una tercera dosis al menos 28 días después de la segunda dosis en personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

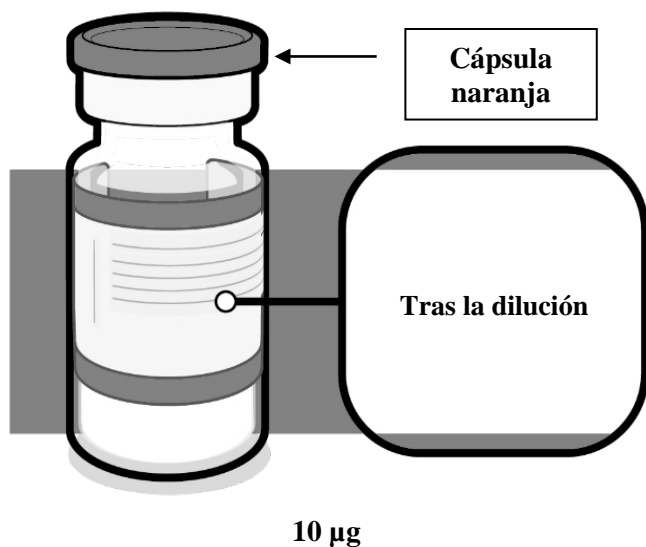
Trazabilidad

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

Comirnaty 10 microgramos/dosis debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

**VERIFICACIÓN DEL VIAL DE COMIRNATY 10 MICROGRAMOS/DOSIS
CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (NIÑOS DE ENTRE 5 Y 11 AÑOS
DE EDAD)**



- Compruebe que el vial tiene una cápsula de plástico de color naranja y un borde naranja alrededor de la etiqueta y que el nombre del producto es Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color naranja y un borde naranja y el nombre del producto es Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color morado, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color gris, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable, Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color granate, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

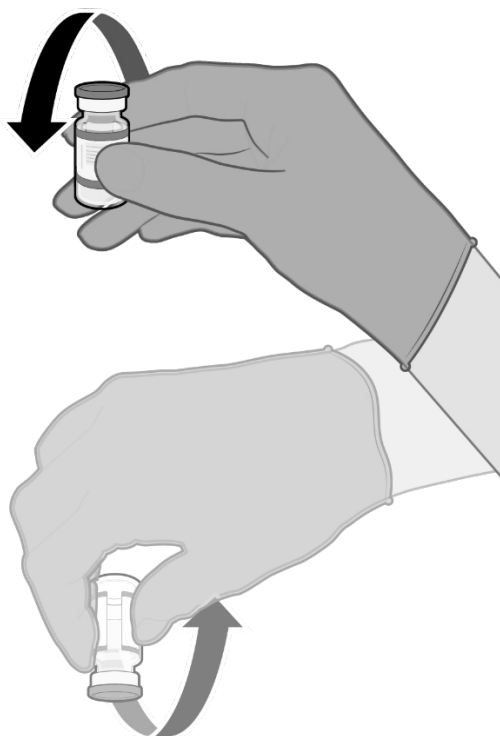
**MANEJO ANTES DEL USO DE COMIRNATY 10 MICROGRAMOS/DOSIS
CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (NIÑOS DE ENTRE 5 Y 11 AÑOS
DE EDAD)**



**Conservar durante
un máximo de
10 semanas a entre
2 °C y 8 °C.**

- Si el vial multidosis 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.

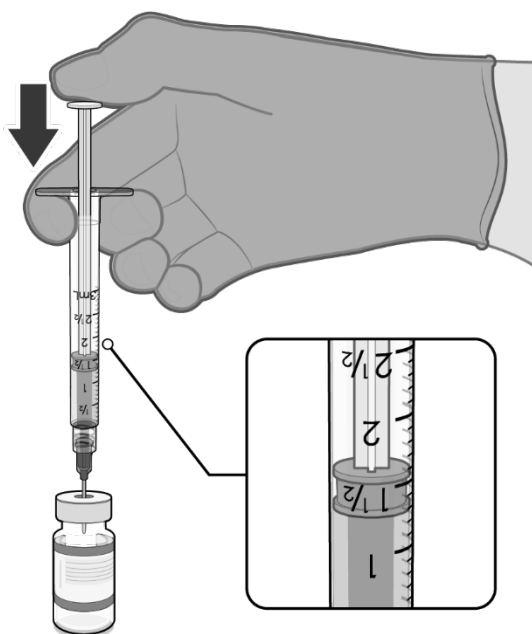
MEZCLA ANTES DE LA DILUCIÓN DE COMIRNATY 10 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (NIÑOS DE ENTRE 5 Y 11 AÑOS DE EDAD)



Suavemente 10 veces

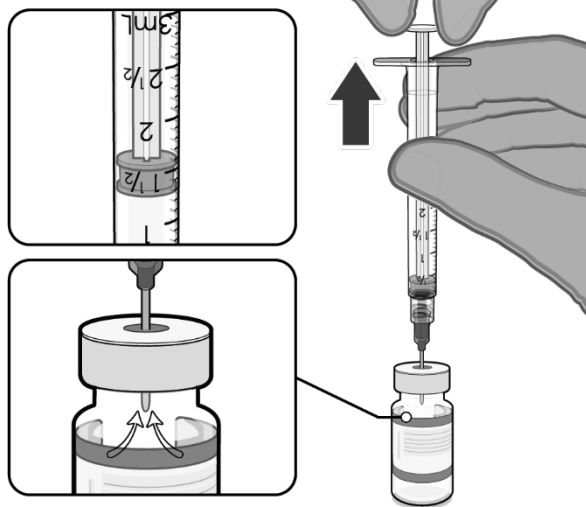
- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.

DILUCIÓN DE COMIRNATY 10 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (NIÑOS DE ENTRE 5 Y 11 AÑOS DE EDAD)



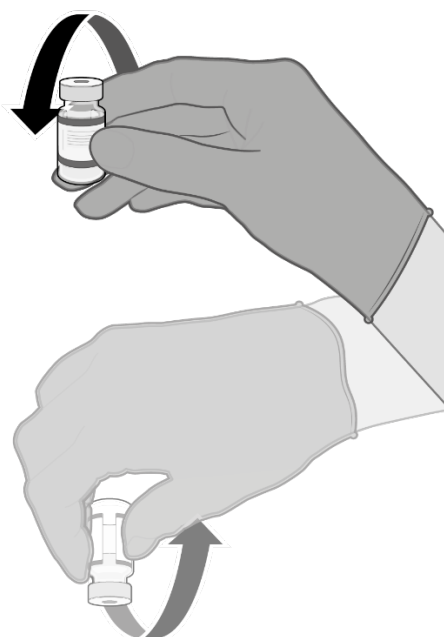
1,3 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)

- 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.



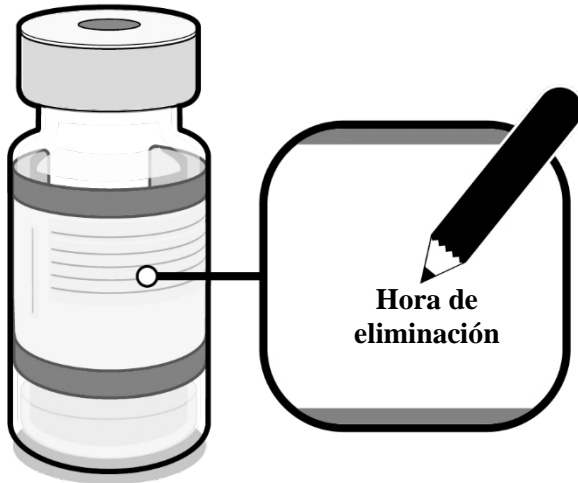
Tire del émbolo hasta 1,3 ml para extraer aire del vial.

- 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.



Suavemente 10 veces

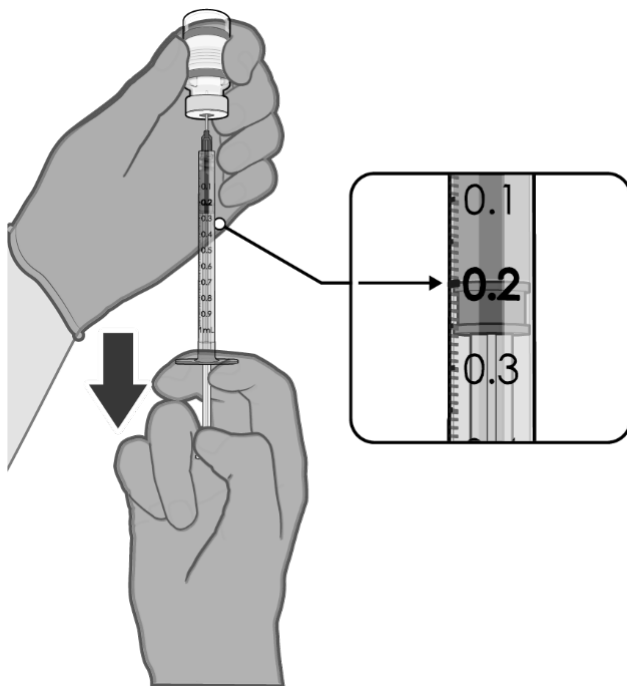
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.



**Anote la fecha y la hora apropiadas.
Se debe usar en las 12 horas siguientes a la dilución.**

- Los viales diluidos se deben marcar con la fecha y hora 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 INDIVIDUALES DE 0,2 ml DE COMIRNATY
10 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE
(NIÑOS DE ENTRE 5 Y 11 AÑOS DE EDAD)**



0,2 ml de vacuna diluida

- 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 (con nucleósidos modificados) 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 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 su hijo 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 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.

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 a su médico, 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 Comirnaty 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 cardíaco) 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. 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, incluso después de una tercera dosis, puede ser menor en personas inmunocomprometidas. 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 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable en niños menores de entre 5 y 11 años de edad. Hay disponible una presentación pediátrica para niños de entre 5 y 11 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

No se recomienda utilizar Comirnaty en lactantes menores de 6 meses de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty

Informe a su médico 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 Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable, de Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable o de Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

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 utilizar máquinas o realizar actividades tales como montar en bicicleta. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de reanudar actividades que requieran su plena atención.

3. Cómo se administra Comirnaty

Comirnaty se administra tras la dilución en forma de inyección de 0,2 ml en un músculo del muslo en los lactantes de entre 6 y menos de 12 meses de edad. En los lactantes y niños de 1 año de edad y mayores, Comirnaty se administra tras dilución en forma de inyección de 0,2 ml en un músculo del muslo o en un músculo del brazo.

Su hijo recibirá tres inyecciones.

Se recomienda recibir la segunda dosis de la misma vacuna 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 de vacunación.

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

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

- 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
- escalofríos
- dolor en las articulaciones
- diarrea
- fiebre

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)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de la dosis de refuerzo)
- malestar
- 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
- sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- disminución del apetito («muy frecuente» en niños de entre 6 meses y <2 años de edad)
- sudoración excesiva
- sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 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 cardíaco (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 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](#) e incluir el número de lote si se dispone de él. 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.

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 eliminación 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 es una vacuna de ARNm frente a COVID-19 llamada 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
 - hidrocloreto 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.

Tamaños del envase: 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
2870 Puurs
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 Α.Ε.
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

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

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

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: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Administre Comirnaty por vía intramuscular tras la dilución en una pauta de 3 dosis (0,2 ml cada una); la segunda dosis de la misma vacuna 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 de vacunación.

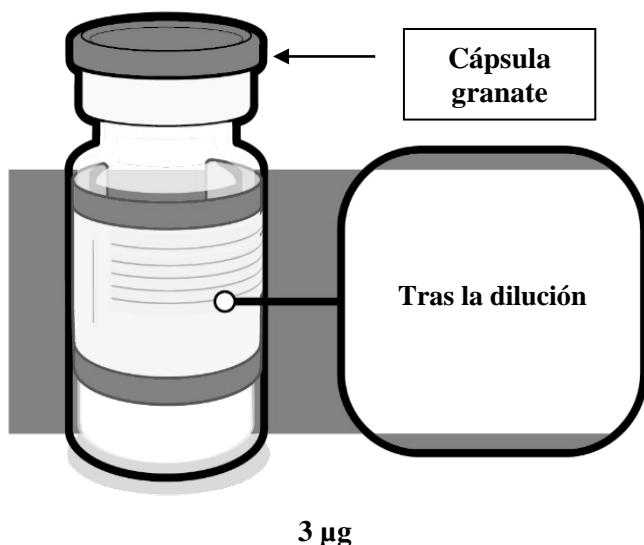
Trazabilidad

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

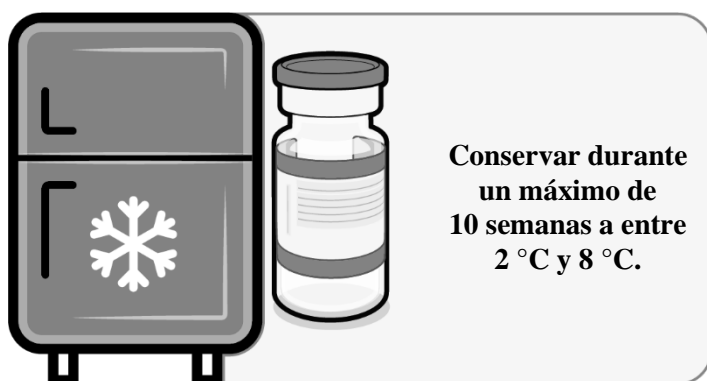
Comirnaty 3 microgramos/dosis debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

**VERIFICACIÓN DEL VIAL DE COMIRNATY 3 MICROGRAMOS/DOSIS
CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (LACTANTES Y NIÑOS DE ENTRE
6 MESES Y 4 AÑOS DE EDAD)**



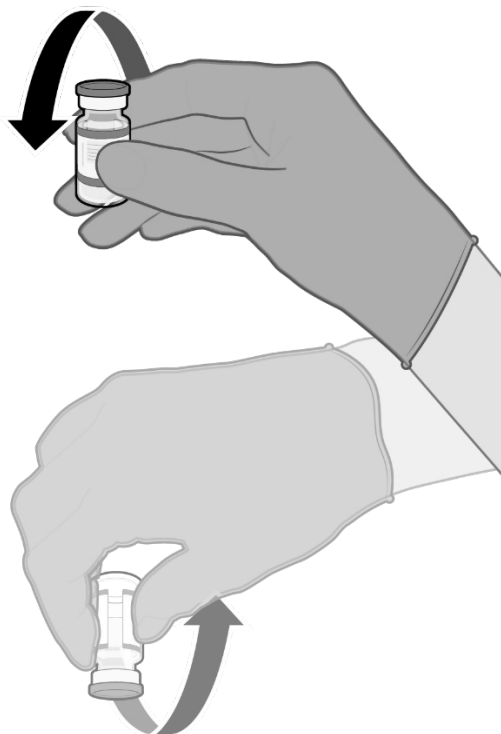
- Compruebe que el vial tiene una cápsula de plástico de color granate.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color morado, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color gris, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable, Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color naranja, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable.

**MANEJO ANTES DEL USO DE COMIRNATY 3 MICROGRAMOS/DOSIS
CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (LACTANTES Y NIÑOS DE ENTRE
6 MESES Y 4 AÑOS DE EDAD)**



- Si el vial multidosis 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.

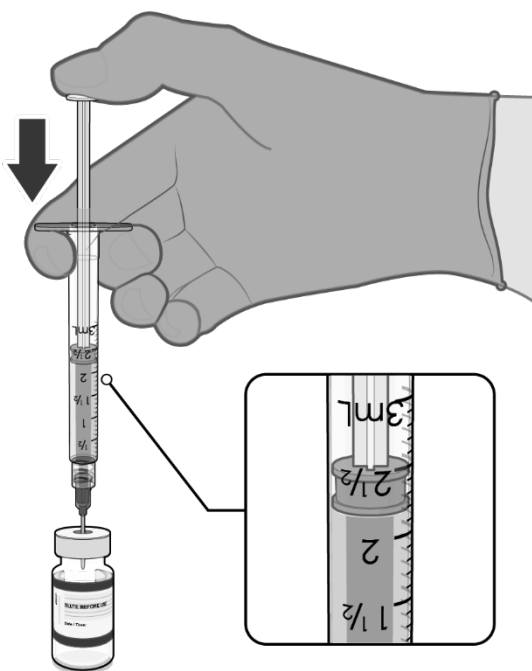
MEZCLA ANTES DE LA DILUCIÓN DE COMIRNATY 3 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (LACTANTES Y NIÑOS DE ENTRE 6 MESES Y 4 AÑOS DE EDAD)



Suavemente 10 veces

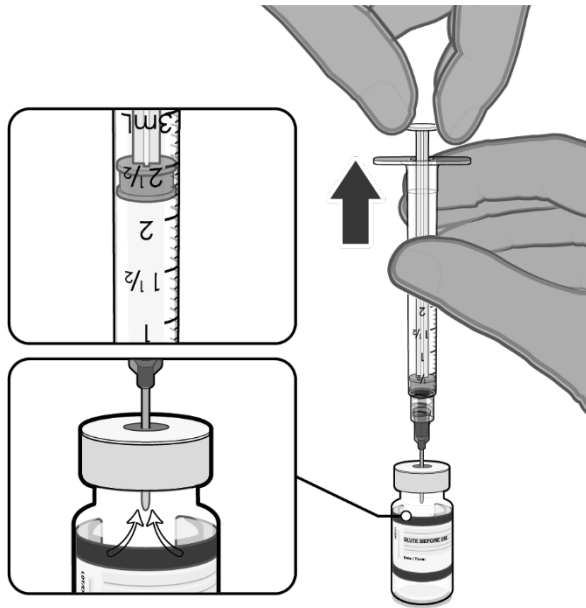
- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.

DILUCIÓN DE COMIRNATY 3 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (LACTANTES Y NIÑOS DE ENTRE 6 MESES Y 4 AÑOS DE EDAD)



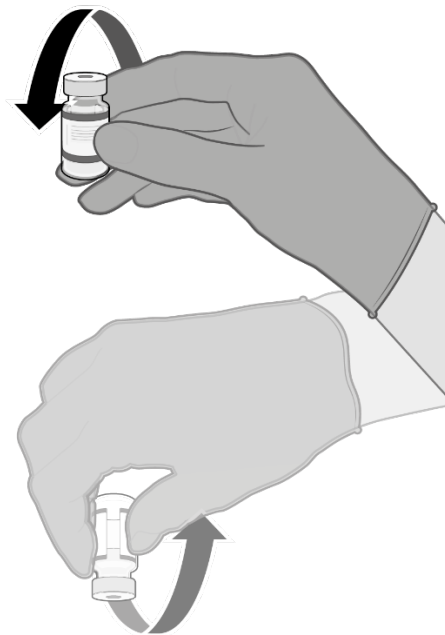
2,2 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %).

- 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.



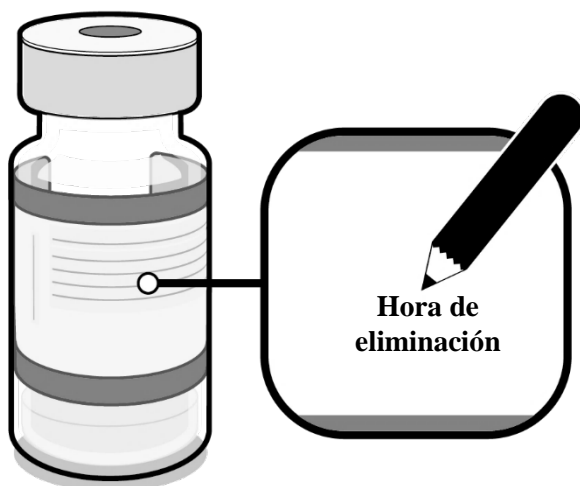
Tire del émbolo hasta 2,2 ml para extraer aire del vial.

- 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.



Suavemente 10 veces

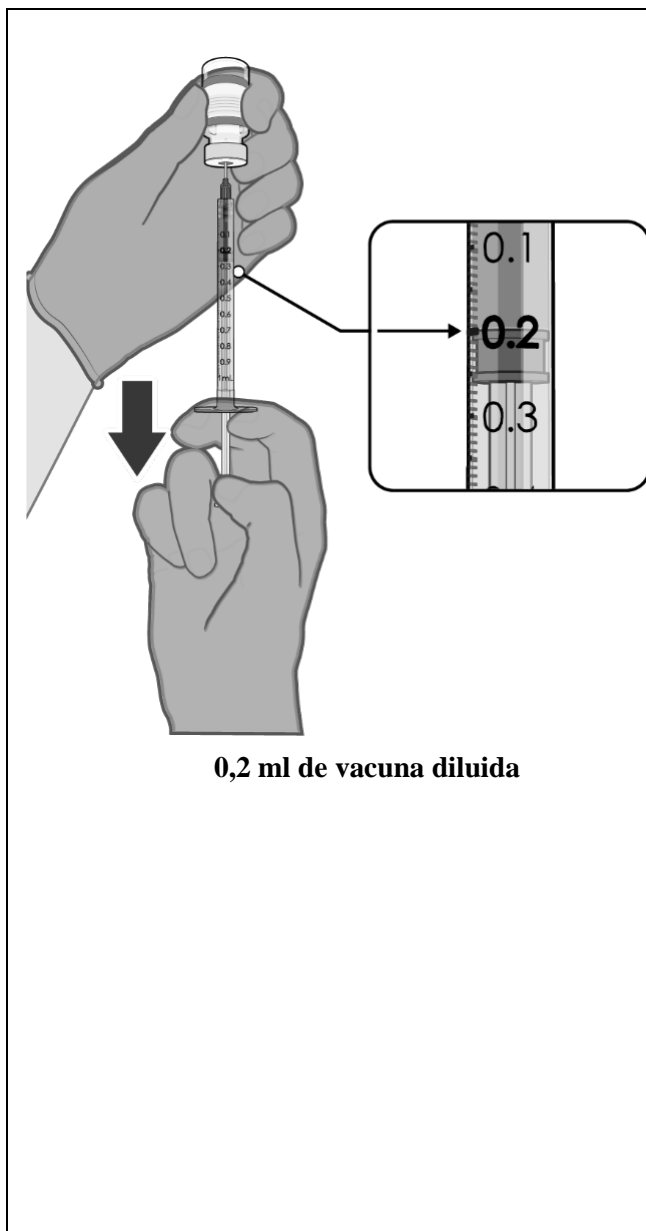
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.



**Anote la fecha y la hora apropiadas.
Se debe usar en las 12 horas siguientes a la dilución.**

- Los viales diluidos se deben marcar con la fecha y hora 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 INDIVIDUALES DE 0,2 ml DE COMIRNATY
3 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE
(LACTANTES Y NIÑOS DE ENTRE 6 MESES Y 4 AÑOS DE EDAD)**



- 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.1 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable Adultos y adolescentes a partir de 12 años vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) tozinamerán/riltozinamerán

▼ 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.1 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty Original/Omicron BA.1
3. Cómo se administra Comirnaty Original/Omicron BA.1
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty Original/Omicron BA.1
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty Original/Omicron BA.1 y para qué se utiliza

Comirnaty Original/Omicron BA.1 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.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 solo está indicado en personas que hayan recibido previamente al menos una pauta de vacunación primaria frente a COVID-19.

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.1 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle la COVID-19.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty Original/Omicron BA.1

Comirnaty Original/Omicron BA.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 Comirnaty o Comirnaty Original/Omicron BA.1 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 cardíaco) 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. 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.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 Original/Omicron BA.1 puede ser menor en personas inmunocomprometidas. 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.1 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable en niños menores de 12 años de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty Original/Omicron BA.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.

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.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 Original/Omicron BA.1 se puede utilizar durante el embarazo.

Todavía no hay datos disponibles relativos al uso de Comirnaty Original/Omicron BA.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 Original/Omicron BA.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 Original/Omicron BA.1

Comirnaty Original/Omicron BA.1 se administra en forma de inyección de 0,3 ml en un músculo del brazo.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 se puede administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 solo está indicado en personas que hayan recibido previamente al menos una pauta de vacunación primaria frente a COVID-19.

Consulte a su profesional sanitario sobre la elegibilidad para la dosis de refuerzo y sobre el momento de administrarla.

Para obtener información detallada sobre la pauta de vacunación primaria en personas de 12 años de edad y mayores, consulte el prospecto de Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable o de Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty Original/Omicron BA.1, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty Original/Omicron BA.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
- escalofríos
- dolor en las articulaciones
- diarrea
- fiebre

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

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de la dosis de refuerzo)
- malestar
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia

- disminución del apetito
- sudoración excesiva
- sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 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 cardíaco (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](#) e incluir el número de lote si se dispone de él. 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.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.

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.

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 eliminación 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 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.1

- Los principios activos de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 son tozinamerán y riltozinamerán. El vial contiene 6 dosis de 0,3 ml con 15 microgramos de tozinamerán (Original) y 15 microgramos de riltozinamerán (Omicron BA.1) 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
 - hidrocloreuro 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 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.

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
2870 Puurs
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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Deutschland
BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34914909900

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

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: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

La dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.1 es de 0,3 ml administrados por vía intramuscular.

Debe haber un intervalo de al menos 3 meses entre la administración de Comirnaty Original/Omicron BA.1 y la última dosis previa de una vacuna frente a COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 solo está indicado en personas que hayan recibido previamente al menos una pauta de vacunación primaria frente a COVID-19.

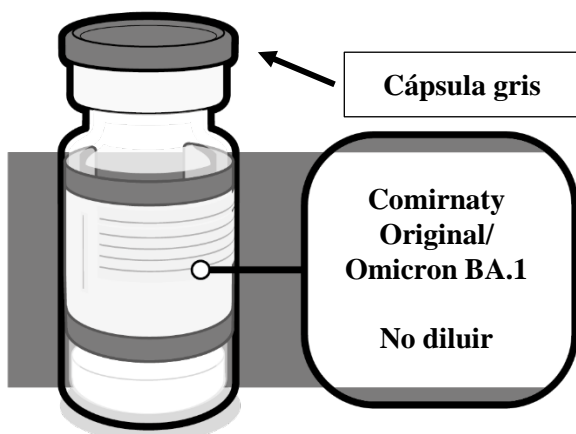
Trazabilidad

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

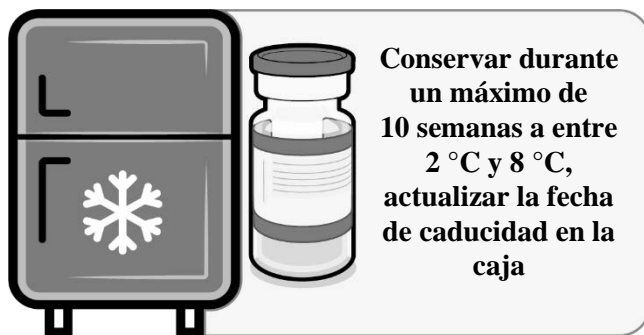
Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramos)/dosis debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

VERIFICACIÓN DEL VIAL DE COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1 (15/15 MICROGRAMOS)/DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)

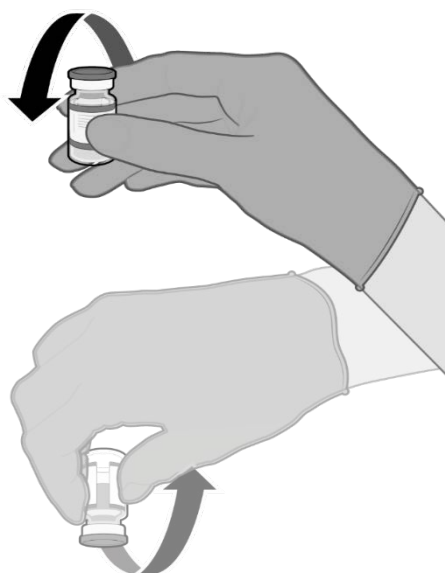


- Compruebe que el vial tiene una cápsula de plástico de color gris y un borde gris alrededor de la etiqueta y que el nombre del producto es Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color gris y un borde gris y el nombre del producto es Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color morado, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color naranja, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color granate, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

**MANEJO ANTES DEL USO DE COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1
(15/15 MICROGRAMOS)/DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE
12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)**



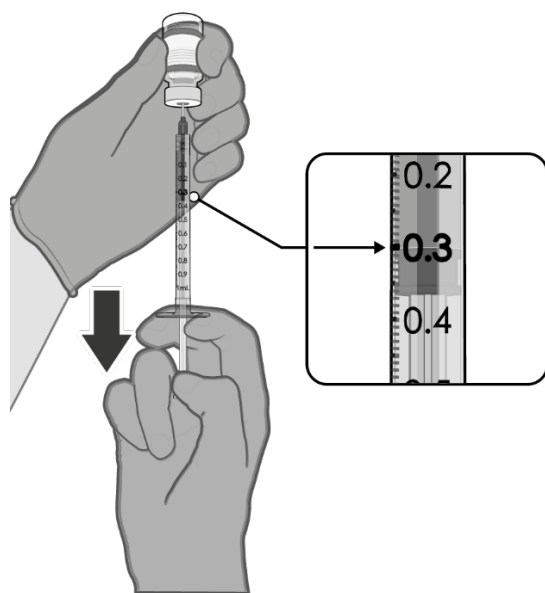
- Si el vial multidosis se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 6 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad 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.



Suavemente 10 veces

- 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.

PREPARACIÓN DE DOSIS INDIVIDUALES DE 0,3 ml DE COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1 (15/15 MICROGRAMOS)/DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)



0,3 ml de vacuna

- 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.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.

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 (con nucleósidos modificados) 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.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 solo está indicado en personas que hayan recibido previamente al menos una pauta de vacunación primaria frente a COVID-19.

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.

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 Comirnaty o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 cardíaco) 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. 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. 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 disponible una presentación pediátrica para niños de entre 5 y 11 años de edad. Para más información, consulte el prospecto de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable.

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.

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.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se puede administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 solo está indicado en personas que hayan recibido previamente al menos una pauta de vacunación primaria frente a COVID-19.

Consulte a su profesional sanitario sobre la elegibilidad para la dosis de refuerzo y sobre el momento de administrarla.

Para obtener información detallada sobre la pauta de vacunación primaria en personas de 12 años de edad y mayores, consulte el prospecto de Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable o de Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

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
- escalofríos
- dolor en las articulaciones
- diarrea
- fiebre

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

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de la dosis de refuerzo)
- malestar

- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- disminución del apetito
- sudoración excesiva
- sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 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 cardíaco (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](#) e incluir el número de lote si se dispone de él. 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 $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, los envases de 10 viales monodosis de la vacuna se pueden descongelar a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante 30 minutos.

Viales multidosis: Si se conservan congelados a entre $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante 30 minutos.

Viales congelados: Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir se puede conservar y transportar refrigerado a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 eliminación a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. 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 $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

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

Viales abiertos: Tras la primera punción, conservar la vacuna a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 son tozinamerán y famtozinamerán.
 - Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml con 15 microgramos de tozinamerán 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-hidroxiutil)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
 - hidrocloreto 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.
- 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 del vial monodosis: 10 viales.

Tamaños del envase del vial 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
2870 Puurs
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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Deutschland
BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

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

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: {MM/AAAA}

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: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

La dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 es de 0,3 ml administrados por vía intramuscular.

Debe haber un intervalo de al menos 3 meses entre la administración de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y la última dosis previa de una vacuna frente a COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 solo está indicado en personas que hayan recibido previamente al menos una pauta de vacunación primaria frente a COVID-19.

Trazabilidad

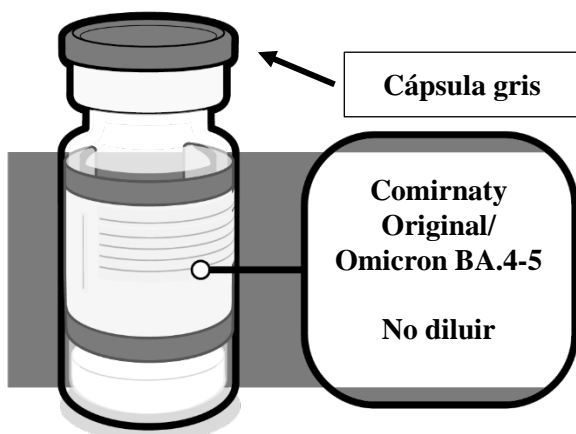
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la manipulación

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

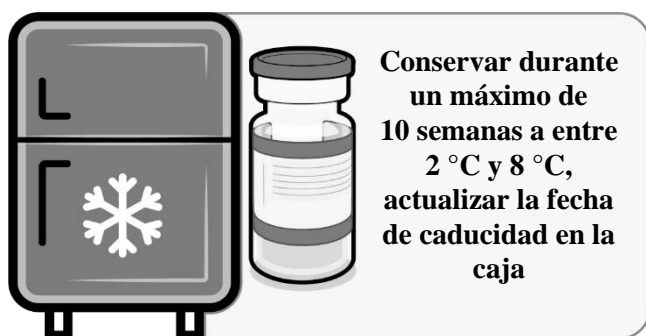
INSTRUCCIONES APLICABLES TANTO A LOS VIALES MONODOSIS COMO A LOS VIALES MULTIDOSIS

VERIFICACIÓN DEL VIAL DE COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (15/15 MICROGRAMOS)/DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)

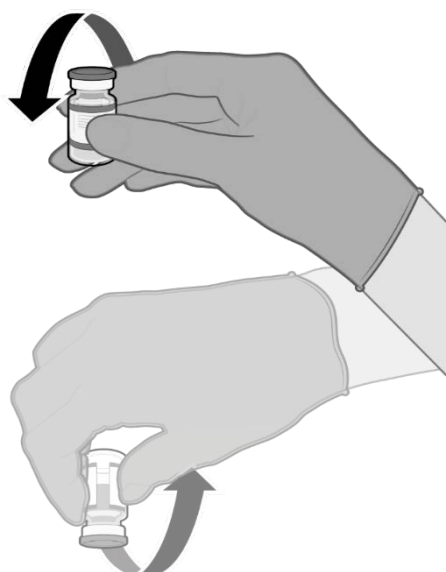


- Compruebe que el vial tiene una cápsula de plástico de color gris y un borde gris alrededor de la etiqueta y que el nombre del producto es Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color gris y un borde gris y el nombre del producto es Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color morado, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color naranja, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color granate, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

MANEJO ANTES DEL USO DE COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (15/15 MICROGRAMOS)/DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)

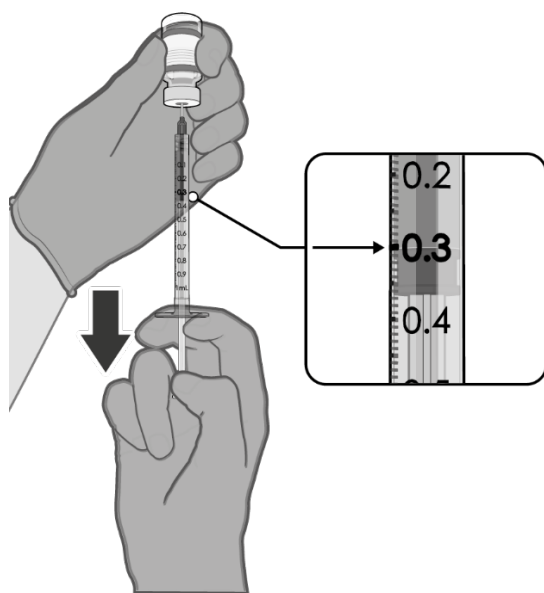


- Si el vial monodosis o multidosis se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
 - Viales monodosis: un envase 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.



- 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.

PREPARACIÓN DE DOSIS INDIVIDUALES DE 0,3 ml DE COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (15/15 MICROGRAMOS)/DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)



0,3 ml de vacuna

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 (con nucleósidos modificados)

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 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 su hijo 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 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.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 solo está indicado en personas que hayan recibido previamente al menos una pauta de vacunación primaria frente a COVID-19.

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.

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 a su médico, 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 Comirnaty o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 cardíaco) 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. 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. 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 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable en niños menores de 5 años de edad.

Otros medicamentos y Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Informe a su médico 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 a su médico, 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 para utilizar máquinas o realizar actividades tales como montar en bicicleta. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de reanudar actividades que requieran su plena atención.

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.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se puede administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 solo está indicado en personas que hayan recibido previamente al menos una pauta de vacunación primaria frente a COVID-19.

Consulte a su profesional sanitario sobre la elegibilidad para la dosis de refuerzo y sobre el momento de administrarla.

Para obtener información detallada sobre la pauta de vacunación primaria en niños de entre 5 y 11 años de edad, consulte el prospecto de Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

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
- escalofríos
- dolor en las articulaciones
- diarrea
- fiebre

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)

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de la dosis de refuerzo)
- malestar
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección

- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- disminución del apetito
- sudoración excesiva
- sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 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 cardíaco (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 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** e incluir el número de lote si se dispone de él. 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 $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibe congelada a entre $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. La vacuna congelada se puede conservar a entre $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ o a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ tras su recepción.

Si se conservan congelados a entre $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante 30 minutos.

Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir puede conservarse y transportarse refrigerado a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 eliminación a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. 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 $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

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

Tras la dilución, conservar la vacuna a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 son 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
 - hidrocloreuro 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
2870 Puurs
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 Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel:+ 34914909900

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

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

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

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: {MM/AAAA}

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: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

La dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 es de 0,2 ml administrados por vía intramuscular.

Debe haber un intervalo de al menos 3 meses entre la administración de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y la última dosis previa de una vacuna frente a COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 solo está indicado en personas que hayan recibido previamente al menos una pauta de vacunación primaria frente a COVID-19.

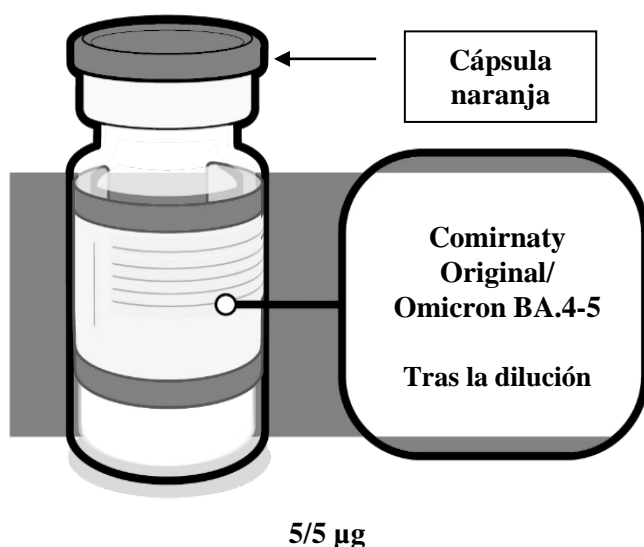
Trazabilidad

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

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

VERIFICACIÓN DEL VIAL DE COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 MICROGRAMOS)/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (NIÑOS DE ENTRE 5 Y 11 AÑOS DE EDAD)



- Compruebe que el vial tiene una cápsula de plástico de color naranja y un borde naranja alrededor de la etiqueta y que el nombre del producto es Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color naranja y un borde naranja y el nombre del producto es Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color morado, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color gris, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable, Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos)/dosis dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color granate, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

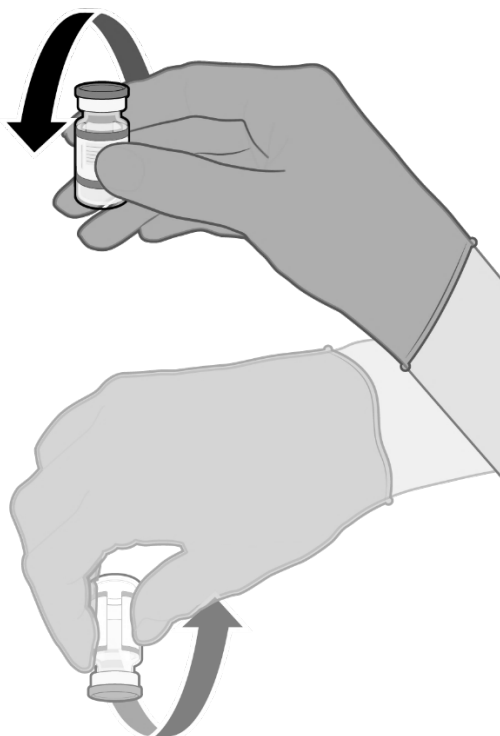
**MANEJO ANTES DEL USO DE COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5
(5/5 MICROGRAMOS)/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE
(NIÑOS DE ENTRE 5 Y 11 AÑOS DE EDAD)**



**Conservar durante
un máximo de
10 semanas a entre
2 °C y 8 °C.**

- Si el vial multidosis 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.

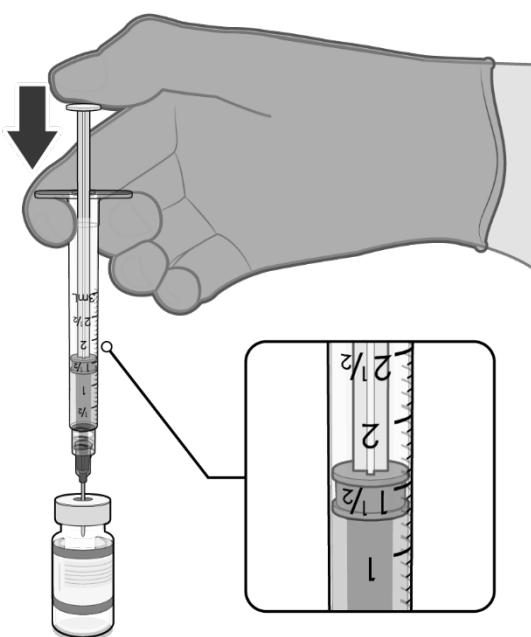
MEZCLA ANTES DE LA DILUCIÓN DE COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 MICROGRAMOS)/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (NIÑOS DE ENTRE 5 Y 11 AÑOS DE EDAD)



Suavemente 10 veces

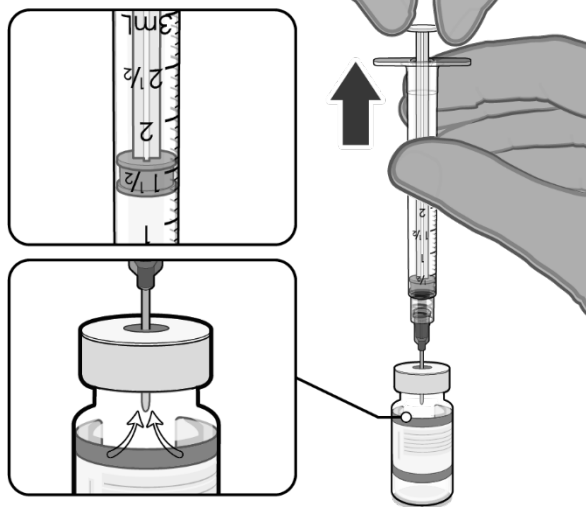
- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.

DILUCIÓN DE COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 MICROGRAMOS)/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (NIÑOS DE ENTRE 5 Y 11 AÑOS DE EDAD)



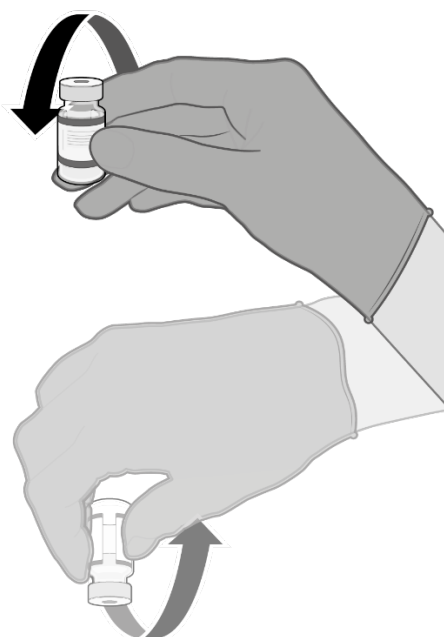
1,3 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %)

- 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.



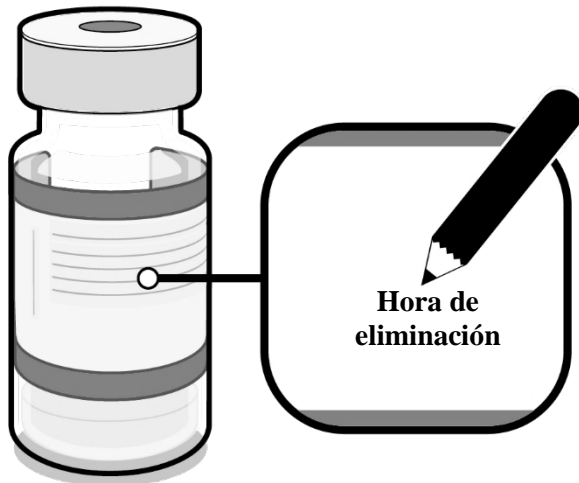
Tire del émbolo hasta 1,3 ml para extraer aire del vial.

- 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.



Suavemente 10 veces

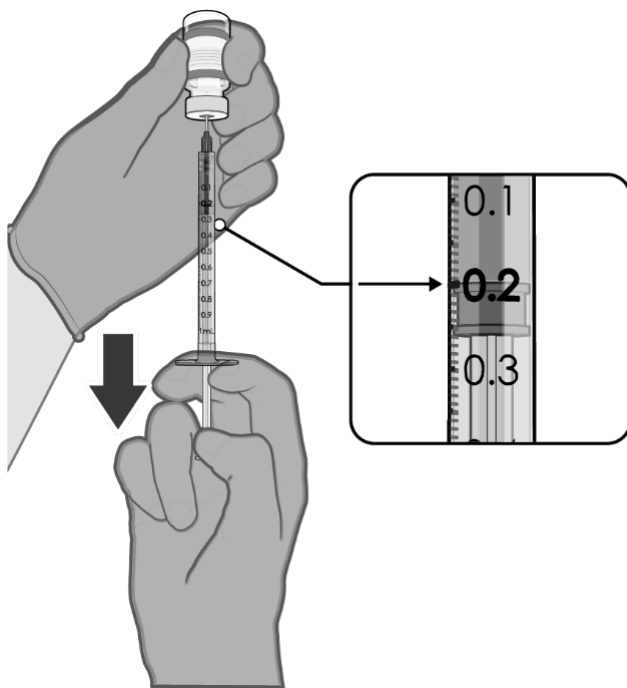
- Invierta suavemente la dispersión diluida diez veces. No la agite.
- La vacuna diluida debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.



**Anote la fecha y la hora apropiadas.
Se debe usar en las 12 horas siguientes a la dilución.**

- Los viales diluidos se deben marcar con la fecha y hora 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 INDIVIDUALES DE 0,2 ml DE COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 MICROGRAMOS)/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (NIÑOS DE ENTRE 5 Y 11 AÑOS DE EDAD)



0,2 ml de vacuna diluida

- 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.