

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 **Ómicron XBB.1.5** 10 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 tapa color azul. No se debe diluir antes de su uso.

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

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

Una dosis (0,3 mL) contiene 10 microgramos de raxtozinamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (encapsulado en nanopartículas lipídicas).

El raxtozinamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (Ómicron XBB.1.5).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión inyectable.

La vacuna es una dispersión congelada entre transparente y ligeramente opalescente (pH: 6,9-7,9).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty Ómicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis dispersión inyectable está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en niños de entre 5 y 11 años de edad.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad)

Comirnaty Ómicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis dispersión inyectable se administra por vía intramuscular como dosis única de 0,3 mL para los niños de entre 5 y 11 años de edad independientemente de la situación de vacunación previa frente a COVID-19 (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a COVID-19, Comirnaty Ómicron XBB.1.5 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a COVID-19.

Personas gravemente inmunocomprometidas de 5 años de edad y mayores

Se pueden administrar dosis adicionales a las personas que estén gravemente inmunocomprometidas conforme a las recomendaciones nacionales (ver sección 4.4).

Comirnaty Ómicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis solo debe usarse en niños de entre 5 y 11 años de edad.

Población pediátrica

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

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

Forma de administración

Comirnaty Ómicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular (ver sección 6.6). No se debe diluir antes de su uso.

El lugar preferido es el músculo deltoides del brazo.

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

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

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

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

Viales monodosis

Los viales monodosis de Comirnaty Ómicron XBB.1.5 contienen 1 dosis de 0,3 mL de vacuna.

- Extraiga una dosis única de 0,3 mL de Comirnaty Ómicron XBB.1.5.
- Deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

Viales multidosis

Los viales multidosis de Comirnaty Ómicron XBB.1.5 contienen 6 dosis de 0,3 mL de vacuna. Para extraer 6 dosis de un mismo vial, se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto

bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Recomendaciones generales

Hipersensibilidad y anafilaxia

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

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

Miocarditis y pericarditis

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

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

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

Reacciones relacionadas con ansiedad

Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés (por ejemplo, mareo, palpitaciones, aumento de la frecuencia 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

Al igual que 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 Ómicron XBB.1.5 puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

Duración de la protección

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

Limitaciones de la efectividad de la vacuna

Como con cualquier vacuna, la vacunación con Comirnaty Ómicron XBB.1.5 puede no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 7 días después de la vacunación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado la administración concomitante de Comirnaty Ómicron XBB.1.5 con otras vacunas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty Ómicron XBB.1.5 durante el embarazo.

Sin embargo, una amplia cantidad de datos observacionales sobre mujeres embarazadas

vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado un riesgo aumentado para desenlaces adversos de los embarazos. Aun cuando actualmente los datos sobre los desenlaces del embarazo después de la vacunación durante el primer trimestre son limitados, no se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). De acuerdo con los datos disponibles sobre otras variantes de la vacuna, Comirnaty Ómicron XBB.1.5 se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

Todavía no hay datos relativos al uso de Comirnaty Ómicron XBB.1.5 durante la lactancia.

Sin embargo, no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a la vacuna en madres en período de lactancia es insignificante. Los datos observacionales de mujeres en período de lactancia después de la vacunación con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente no han mostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty Ómicron XBB.1.5 puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Comirnaty Ómicron XBB.1.5 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Comirnaty Ómicron XBB.1.5 se infiere a partir de los datos de seguridad de la vacuna Comirnaty previa.

Comirnaty

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

En el estudio 3, un total de 3109 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron al menos 1 dosis de la vacuna Comirnaty 10 µg aprobada inicialmente y un total de 1538 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron un placebo. En el momento del análisis de la fase 2/3 del estudio 3 con los datos obtenidos hasta la fecha de corte de 20 de mayo de 2022, 2206 niños (1481 que recibieron Comirnaty 10 µg y 725 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥4 meses después de la segunda dosis en el periodo de seguimiento ciego controlado con placebo. La evaluación de la seguridad en el estudio 3 está en curso.

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

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

En un subgrupo del estudio 3, un total de 401 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty 10 µg 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, 2260 adolescentes (1131 que recibieron Comirnaty y 1129 que recibieron el placebo) tenían entre 12 y 15 años de edad. De ellos, 1559 adolescentes (786 que recibieron Comirnaty y 773 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥4 meses después de la segunda dosis. 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 22026 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 30 µg y un total de 22021 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 20519 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 25651 (58,2%) participantes (13031 que recibieron Comirnaty y 12620 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 15111 participantes (7704 que recibieron Comirnaty y 7407 que recibieron el placebo) de entre 16 y 55 años de edad y un total de 10540 participantes (5327 que recibieron Comirnaty y 5213 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. En general, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 8,3 meses (intervalo de entre 1,1 y 8,5 meses) y 301 participantes habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 6 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (22 de noviembre de 2021).

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

En el estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo, los participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (5081 participantes) o placebo (5044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de Comirnaty. En general, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 2,8 meses (intervalo de entre 0,3 y 7,5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos (8 de febrero de 2022). De ellos, 1281 participantes (895 que recibieron Comirnaty y 386 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo de Comirnaty. No se identificaron nuevas reacciones adversas a Comirnaty.

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

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

Comirnaty adaptada a la variante Ómicron

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

En un subgrupo del estudio 6 (fase 3), 113 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 (5/5 μg) entre 2,6 y 8,5 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,6 meses.

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

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 (cuarta dosis)

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

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

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 y en la experiencia postautorización 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$),
raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$),
muy raras ($< 1/10000$),
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/Ómicron BA.4-5 y en la experiencia postautorización 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)	Muy raras ($< 1/10000$)	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		Mareo ^d ; Letargia	Parálisis facial periférica aguda ^c		Parestesia ^d ; hipoestesia ^d
Trastornos cardíacos					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						Sangrado 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

- En participantes de 5 años de edad y mayores, se notificó una frecuencia más alta de linfadenopatía después de una dosis de refuerzo ($\leq 2,8\%$) que después de dosis primarias ($\leq 0,9\%$) de la vacuna.
- 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 periodo 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 10000, en comparación con las personas no expuestas. En otro estudio, en un periodo 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 10000, 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 continua 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** 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 reactogenicidad ni de las reacciones adversas.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Eficacia

Comirnaty adaptada a la variante Ómicron

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

En un análisis de un subgrupo del estudio 6, 103 participantes de entre 5 y 11 años de edad que habían recibido previamente una pauta primaria de 2 dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5. Los resultados incluyen los datos de inmunogenicidad de un subgrupo de comparación de participantes de entre 5 y 11 años de edad del estudio 3 que recibieron 3 dosis de Comirnaty. En los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una cuarta dosis de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 y en los participantes de entre 5 y 11 años de edad que recibieron una tercera dosis de Comirnaty, el 57,3% y el 58,4% eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

La respuesta inmunitaria 1 mes después de una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la variante Ómicron BA.4/BA.5 generalmente similares a los títulos observados en el grupo de comparación que recibió 3 dosis de Comirnaty. Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 también dio lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de la cepa de referencia similares a los títulos observados en el grupo de comparación.

En la tabla 2 se presentan los resultados de inmunogenicidad de la vacuna después de una dosis de refuerzo en participantes de entre 5 y 11 años de edad.

Tabla 2. Estudio 6 – Razón de la media geométrica y media geométrica de los títulos – participantes con o sin evidencia de infección – entre 5 y 11 años de edad – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras ^a	Grupo de vacuna (conforme a la asignación/aleatorización)				
		Estudio 6 Comirnaty (Original/Ómicron BA.4/BA.5) 10 µg Cuarta dosis y 1 mes después de la cuarta dosis		Estudio 3 Comirnaty 10 µg Tercera dosis y 1 mes después de la tercera dosis		Estudio 6 Comirnaty (Original/Ómicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)	GMR ^d (IC del 95% ^d)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^e	Prevacunación	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 mes	102	2189,9 (1742,8, 2751,7)	113	1393,6 (1175,8, 1651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Cepa de referencia - NT50 (título) ^e	Prevacunación	102	2904,0 (2372,6, 3554,5)	113	1323,1 (1055,7, 1658,2)	-
	1 mes	102	8245,9 (7108,9, 9564,9)	113	7235,1 (6331,5, 8267,8)	-

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

- Momento especificado en el protocolo para la obtención de muestras de sangre.
- n = número de participantes con resultados válidos y definidos del análisis para el ensayo especificado en el punto temporal de obtención 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 bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados del ensayo y los IC correspondientes basados en el análisis de los resultados del ensayo transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente iniciales, la situación de infección postinicial y el grupo de vacuna como covariables.
- El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante Ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).

Inmunogenicidad en participantes de 12 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo (cuarta dosis)

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

GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación								
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Estudio 5 Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5				Subgrupo del estudio 4 Comirnaty		Comparación de grupos de edad	Comparación de grupos de vacuna
	Entre 18 y 55 años de edad		56 años de edad y mayores		56 años de edad y mayores		Comirnaty Original/ Ómicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad /≥56 años de edad	≥56 años de edad Comirnaty Original/ Ómicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (IC del 95% ^c)	n ^a	GMT ^b (IC del 95% ^b)	n ^a	GMT ^b (IC del 95% ^b)	GMR ^c (IC del 95% ^c)	GMR ^c (IC del 95% ^c)
	Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	297	4455,9 (3851,7, 5154,8)	284	4158,1 (3554,8, 4863,8)	282	938,9 (802,3, 1098,8)	0,98 (0,83, 1,16) ^e
Cepa de referencia - NT50 (título) ^d	-	-	286	16250,1 (14499,2, 18212,4)	289	10415,5 (9366,7, 11581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56) ^g
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación								

	Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5				Subgrupo del estudio 4 Comirnaty		Comparación de grupos de edad	Comparación de grupos de vacuna ≥56 años de edad
	Entre 18 y 55 años de edad		56 años de edad y mayores		56 años de edad y mayores		Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años de edad/≥56 años de edad	Comirnaty Original/ Ómicron BA.4- 5 /Comirnaty
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	N ^h	n ⁱ (%) (IC del 95% ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (IC del 95% ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (IC del 95% ^j)	Diferencia ^k (IC del 95% ^l)	Diferencia ^k (IC del 95% ^l)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	-3,03 (-9,68, 3,63) ^m	26,77 (19,59, 33,95) ⁿ

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

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

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

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

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención de muestras ^a	Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5					
		Entre 12 y 17 años de edad		Entre 18 y 55 años de edad		56 años de edad y mayores	
		n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	Prevacuación	104	1105,8 (835,1, 1464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 mes	105	8212,8 (6807,3, 9908,7)	297	4455,9 (3851,7, 5154,8)	284	4158,1 (3554,8, 4863,8)
Cepa de referencia - NT50 (título) ^d	Prevacuación	105	6863,3 (5587,8, 8430,1)	296	4017,3 (3430,7, 4704,1)	284	3690,6 (3082,2, 4419,0)
	1 mes	105	23641,3 (20473,1, 27299,8)	296	16323,3 (14686,5, 18142,6)	286	16250,1 (14499,2, 18212,4)

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

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

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

c. Las GMT y los IC del 95% bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en $0,5 \times \text{LLOQ}$.

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

Comirnaty

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

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

En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 44000 participantes para recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 aprobada inicialmente o del placebo. Los análisis de la eficacia incluyeron a participantes que recibieron su segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera dosis. La mayoría (93,1%) de los receptores de la vacuna recibieron 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 36621 participantes de 12 años de edad y mayores (18242 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 18379 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 1616 participantes tenían 75 años de edad y mayores (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 2214 personas-años para la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y durante un total de 2222 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 5.

Tabla 5. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N^a = 18198 casos n1^b Tiempo de vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a = 18325 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 (17411)	162 2,222 (17511)	95,0 (90,0; 97,9)
De 16 a 64 años	7 1,706 (13549)	143 1,710 (13618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 años y mayores	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
De 65 a 74 años	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	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 1000 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 6.

Tabla 6. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2* antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) durante el período de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N ^a = 20998 casos n1 ^b Tiempo de vigilancia ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21096 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 (20712)	850 6,003 (20713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15519)	710 4,654 (15515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años y mayores	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
De 65 a 74 años	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	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 1000 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%) durante el periodo en el que las variantes de Wuhan/silvestre y alfa eran las cepas circulantes predominantes en los participantes de la población evaluable en cuanto a la eficacia con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

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

Eficacia frente a 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 COVID-19 grave.

A fecha de 13 de marzo de 2021, solo se presenta la eficacia de la vacuna frente a COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 (tabla 7), ya que el número de casos de COVID-19 en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar en los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 tanto en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 como en el grupo del placebo.

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

	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 casos n1^a Tiempo de vigilancia (n2^b)	Placebo casos n1^a Tiempo de vigilancia (n2^b)	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95%^c)
Después de la primera dosis ^d	1 8,439 ^e (22505)	30 8,288 ^e (22435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 días después de la segunda dosis ^f	1 6,522 ^g (21649)	21 6,404 ^g (21730)	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 $\leq 93\%$ 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 1000 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 1000 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 1005 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 1119 participantes que recibieron la

vacuna y hubo 18 casos en los 1110 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 1057 participantes que recibieron la vacuna y hubo 28 casos en los 1030 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100% (intervalo de confianza del 95% del 86,8 al 100,0) durante el periodo en el que la variante alfa era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 0 casos en los 1119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 30 casos en los 1109 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100% (intervalo de confianza del 95% del 87,5 al 100,0).

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

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

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

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

En la tabla 8 se presentan los resultados descriptivos de la eficacia de la vacuna en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2. No se observaron casos de COVID-19 ni en el grupo de la vacuna ni en el grupo del placebo en participantes con evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.

Tabla 8. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis: sin evidencia de infección antes de 7 días después

de la segunda dosis – Fase 2/3 – Población de niños de entre 5 y 11 años de edad evaluable en cuanto a la eficacia

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 10 µg/dosis N^a = 1305 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 (1273)	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) 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 1000 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.

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

En el análisis de eficacia del estudio 3 en niños de 5 a 11 años de edad sin evidencia de infección previa, hubo 10 casos en los 2703 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1348 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 88,2% (intervalo de confianza del 95% del 76,2 al 94,7) durante el periodo en el que la variante delta era la cepa circulante predominante. En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 12 casos en los 3018 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1511 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 85,7% (intervalo de confianza del 95% del 72,4 al 93,2).

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

La GMR del NT50 frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad (es decir, entre 5 y menos de 12 años de edad) en comparación con el valor en adultos jóvenes de entre 16 y 25 años de edad fue de 1,04 (IC del 95% bilateral: 0,93, 1,18). Entre los participantes sin evidencia previa de infección por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis, el 99,2% de los niños de entre 5 y 11 años de edad y el 99,2% de los participantes de entre 16 y 25 años de edad presentaban una respuesta serológica 1 mes después de la segunda dosis. La diferencia en las proporciones de pacientes que presentaban una respuesta serológica entre los dos grupos de edad (niños y adultos jóvenes) fue del 0,0% (IC del 95% bilateral: -2,0%, 2,2%). Esta información se presenta en la tabla 9.

Tabla 9. Resumen de la razón de la media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50% y de la diferencia de los porcentajes de participantes con respuesta serológica – Comparación de niños de entre 5 y 11 años de edad (estudio 3) y participantes de entre 16 y 25 años de edad (estudio 2) – Participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la segunda dosis – Subgrupo de inmunogenicidad puente – Fase 2/3 – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

		Vacuna de ARNm frente a COVID-19		Entre 5 y 11 años/ entre 16 y 25 años	
		10 µg/dosis Entre 5 y 11 años 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	1197,6 (1106,1, 1296,6)	1146,5 (1045,5, 1257,2)	1,04 (0,93, 1,18)	S
	Punto temporal ^b	n ^g (%) (IC del 95% ^b)	n ^g (%) (IC del 95% ^b)	Diferencia (%) ⁱ (IC del 95% ⁱ)	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; 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 $\geq 4 \times \text{LLOQ}$.

- 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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- 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 individuos de entre 5 y 11 años de edad que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis y de la dosis de refuerzo. Este análisis se resume en la tabla 10.

Tabla 10. Resumen de la media geométrica de los títulos – NT50 – Participantes sin evidencia de infección – Fase 2/3 – Conjunto de análisis de la inmunogenicidad – Entre 5 y 11 años de edad – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

Ensayo	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
	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)	2720,9 (2280,1, 3247,0)	1253,9 (1116,0, 1408,9)	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; NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

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

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Toxicidad general

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

Genotoxicidad/carcinogenicidad

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

Toxicidad para la reproducción

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

Hidrocloreto de trometamol

Sacarosa

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

Vial congelado

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

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

Viales monodosis

Si se conservan congelados entre -90°C y -60°C , los envases de 10 viales monodosis de la vacuna se pueden descongelar 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 entre -90°C y -60°C , los envases de 10 viales multidosis de la vacuna se pueden descongelar 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 entre 2°C y 8°C durante el periodo de validez de 12 meses.

- Al pasar la vacuna a la conservación 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 entre 2°C y 8°C, se debe conservar 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 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 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 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 Ómicron XBB.1.5 se suministra en un vial transparente (vidrio de tipo I) de 2 mL con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una tapa de plástico *flip-off* de color azul con un precinto de aluminio.

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

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

Tamaño del envase de viales monodosis: 10 viales.

Tamaño del envase de viales multidosis: 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

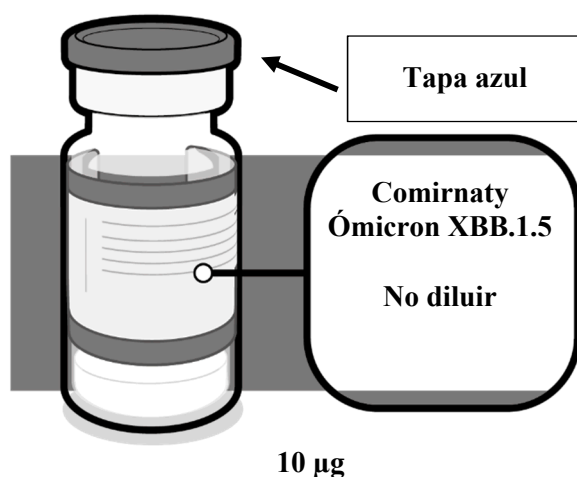
6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación

Comirnaty Ómicron XBB.1.5 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

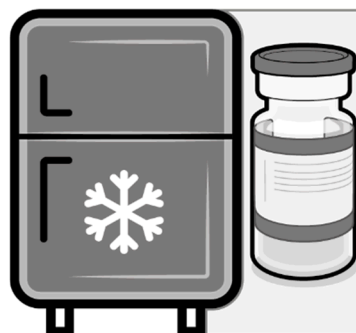
INSTRUCCIONES APLICABLES TANTO A LOS VIALES MONODOSIS COMO A LOS VIALES MULTIDOSIS

**VERIFICACIÓN DEL VIAL DE COMIRNATY ÓMICRON XBB.1.5
10 MICROGRAMOS/DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (NIÑOS DE ENTRE 5 Y 11 AÑOS DE EDAD)**



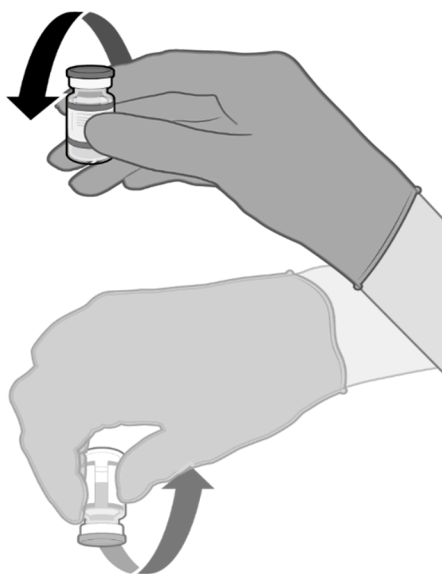
- Compruebe que el vial tiene una tapa de plástico de color azul y que el nombre del producto es **Comirnaty Ómicron XBB.1.5 10 microgramos/dosis dispersión inyectable**.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo.
- Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de dicha formulación.

MANEJO ANTES DEL USO DE COMIRNATY ÓMICRON XBB.1.5
10 MICROGRAMOS/DOSIS 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, actualizar la fecha de caducidad en la caja

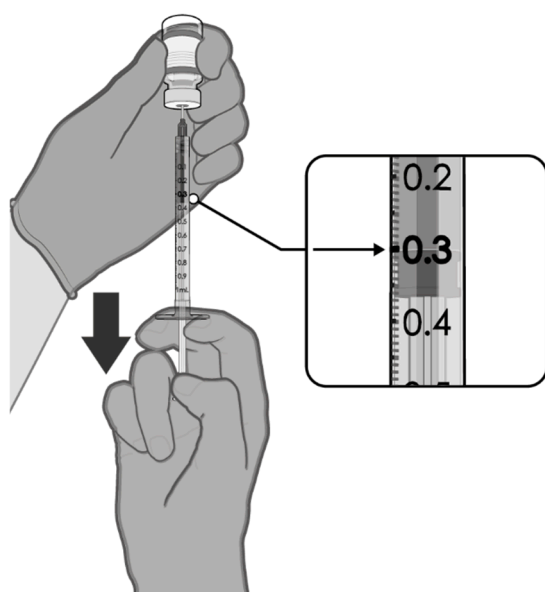
- Si el vial monodosis o multidosis se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2°C y 8°C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
 - Viales monodosis: un envase 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 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 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 transparente y ligeramente opalescente 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
ÓMICRON XBB.1.5 10 MICROGRAMOS/DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE
(NIÑOS DE ENTRE 5 Y 11 AÑOS DE EDAD)**



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 Ómicron XBB.1.5 para los niños de entre 5 y 11 años.

Para extraer 6 dosis de un mismo vial se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo.

Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial.

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

Eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viales monodosis
EU/1/20/1528/022

Viales multidosis
EU/1/20/1528/023

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

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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