

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 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 tapa 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 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 de color entre blanco y blanquecino (pH: 6,9-7,9).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty Ómicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en personas de 12 años de edad y mayores.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Personas de 12 años de edad y mayores

Comirnaty Ómicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis se administra por vía intramuscular como dosis única de 0,3 mL para las personas de 12 años de edad y mayores independientemente de la situación de vacunación previa frente a 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 12 años de edad y mayores

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

Población pediátrica

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

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

Población de edad avanzada

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

Forma de administración

Comirnaty Ómicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular (ver sección 6.6). No se debe diluir antes de su uso.

El lugar preferido es el músculo deltoides del brazo.

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

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

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

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

Viales monodosis

Los viales monodosis de Comirnaty 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

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 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 trimestre 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 las vacunas Comirnaty previas.

Comirnaty 30 µg

Participantes de 16 años de edad y mayores: después de 2 dosis

En el estudio 2, un total de 22026 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron al menos 1 dosis de la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente 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.

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

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

En el estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo, los participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (5081 participantes) o placebo (5044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de Comirnaty. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 2,8 meses (intervalo de entre 0,3 y 7,5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos (8 de febrero de 2022). De ellos, 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.

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de dosis de refuerzo posteriores

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

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

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

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

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

Comirnaty adaptada a la variante ómicron

Participantes de 12 años de edad y mayores: después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/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 microgramos) entre 5,4 y 16,9 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/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 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 ($\geq 1/1000$ 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 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 ($\geq 1/1000$ 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 ^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

- 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.
- 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 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 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 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 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, vacunas virales, código ATC: J07BN01

Mecanismo de acción

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

Eficacia

Comirnaty adaptada a la variante ómicron

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

En un análisis de un subgrupo del estudio 5, 105 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 297 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 286 participantes de 56 años de edad y mayores que habían recibido previamente una pauta primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo con Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/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.

Los análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50% (NT50) frente a la variante ómicron BA.4-5 y frente a la cepa de referencia en participantes de 56 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 en el estudio 5 en

comparación con un subgrupo de participantes del estudio 4 que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty mostraron superioridad de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 sobre Comirnaty basada en la razón de la media geométrica (GMR), no inferioridad basada en la diferencia en las tasas de respuesta serológica con respecto a la respuesta anti-Ómicron BA.4-5 y no inferioridad de la respuesta inmunitaria frente a la cepa anti-referencia basada en la GMR (tabla 2).

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

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

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

GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación								
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	2,91 (2,45, 3,44) ^f
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 (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Nota: Se define respuesta serológica como la consecución de un aumento ≥ 4 veces con respecto al momento inicial. Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera respuesta serológica un resultado del ensayo posterior a la vacunación $\geq 4 \times$ 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 $0,5 \times$ 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 $\geq 0,8$.
- 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, \geq 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 $\geq -10\%$.
- 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 $\geq -5\%$.

Tabla 3. 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	Prevacunación	104	1105,8 (835,1, 1 464,3)	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	Prevacunación	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 (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.

- 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 $0,5 \times$ LLOQ.
- El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4-5).

Comirnaty 30 µg

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

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

En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 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 4.

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

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N^a = 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 o más	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 5.

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

Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N ^a = 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.

- b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- c. 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.
- d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- e. El intervalo de confianza (IC) del 95% bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
- f. Se incluyen los casos confirmados en participantes de entre 12 y 15 años de edad: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

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

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

Eficacia frente a 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 partir de la 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 6), ya que el número de casos de COVID-19 en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar en los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 tanto en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 como en el grupo del placebo.

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

	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 casos n1 ^a Tiempo de vigilancia (n2 ^b)	Placebo casos n1 ^a Tiempo de vigilancia (n2 ^b)	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95% ^c)
Después de la primera dosis ^d	1 8,439 ^e (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.

Inmunogenicidad en participantes de 18 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo

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

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

	n	1 mes después de la dosis de refuerzo (IC del 95%)	1 mes después de la pauta primaria (IC del 95%)	1 mes después de la dosis de refuerzo – 1 mes después de la pauta primaria (IC del 97,5%)	Objetivo de no inferioridad cumplido (S/N)
Media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50% (GMT)^b	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	755,7 ^b (663,1, 861,2)	3,26 ^c (2,76, 3,86)	S ^d
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50%[†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%, 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%, 97,6%)	4,5% ^g (1,0%, 7,9% ^h)	S ⁱ

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

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

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

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

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

- b. La GMT y los IC del 95% bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferior al LLOQ se definieron en $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- 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 10000 participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2, se evaluaron los casos confirmados de COVID-19 acumulados entre al menos 7 días después de la dosis de refuerzo y la fecha de corte de los datos de 5 de octubre de 2021, que representa una mediana de 2,5 meses de seguimiento tras la dosis de refuerzo. La dosis de refuerzo se administró entre 5 y 13 meses (mediana de 11 meses) después de la segunda dosis. Se evaluó la eficacia vacunal de la dosis de refuerzo de Comirnaty después de la pauta primaria en comparación con el grupo de dosis de refuerzo de placebo, que solo recibió la dosis de la pauta primaria.

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

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

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	Comirnaty N^a = 4695 casos n1^b Tiempo de vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a = 4671 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 (4659)	123 0,792 (4614)	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 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 dosis de refuerzo hasta el final del período de vigilancia.
- d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- e. Eficacia relativa de la vacuna en el grupo de la dosis de refuerzo de Comirnaty en comparación con el grupo del placebo (sin dosis de refuerzo).
- f. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia relativa de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.

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

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

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

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

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

En el subestudio D (un subgrupo del estudio 2 [fase 3] y del estudio 4 [fase 3]), 325 participantes de entre 18 y ≤55 años de edad que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron Comirnaty (30 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 9.

Tabla 9. 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 - ómicron BA.1 - NT50 (título)	1/Prevacuación	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/Prevacuación	226	3999,0 (3529,5, 4531,0)	179	1389,1 (1142,1, 1689,5)
	1/1 mes	227	12009,9 (10744,3, 13424,6)	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 - ómicron BA.1 - NT50 (título)	1/1 mes	226	91 (40,3%) (33,8, 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7, 65,1)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - cepa de referencia - NT50 (título)	1/1 mes	225	76 (33,8%) (27,6, 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6, 56,7)

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

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

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

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

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

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

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

c. N = número de participantes con resultados válidos y definidos del ensayo para el ensayo especificado en el punto temporal previo a la vacunación y en el punto temporal para la recogida de muestras dado.

- d. Las GMT y los IC del 95% bilaterales se calcularon exponenciando la media del logaritmo de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución de la *t* de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- e. *n* = número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado en el punto temporal de obtención de muestras dado.
- f. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Toxicidad general

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

Genotoxicidad/carcinogenicidad

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

Toxicidad para la reproducción

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

Colesterol

Trometamol

Hidrocloruro 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

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

La vacuna se recibirá congelada 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 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 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 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.

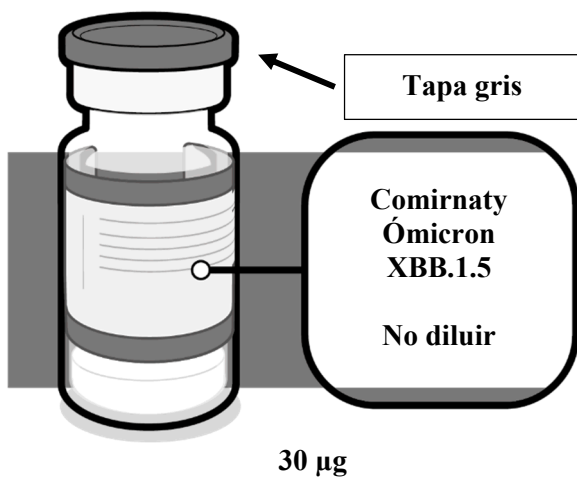
6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación

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

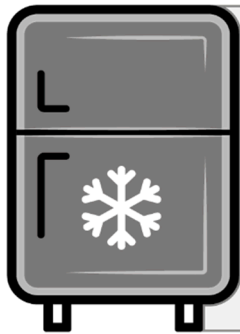
INSTRUCCIONES APLICABLES TANTO A LOS VIALES MONODOSIS COMO A LOS VIALES MULTIDOSIS

**VERIFICACIÓN DEL VIAL DE COMIRNATY ÓMICRON XBB.1.5
30 MICROGRAMOS/DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)**



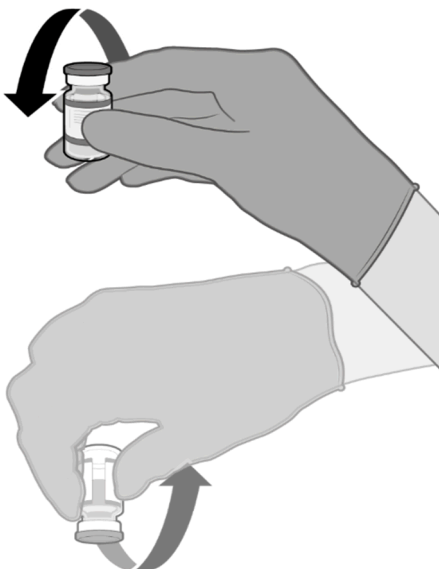
- Compruebe que el vial tiene una tapa de plástico de color gris y que el nombre del producto es **Comirnaty Ómicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable**.
- Compruebe si el vial es un vial monodosis o multidosis y siga las instrucciones para la manipulación aplicables que aparecen más abajo.
- Si el vial tiene 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
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

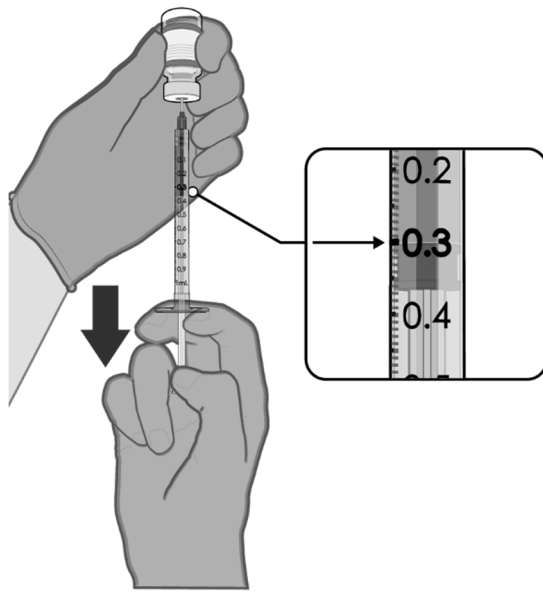
- Si el vial monodosis o multidosis se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2°C y 8°C para descongelarlos. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
 - Viales monodosis: un envase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

PREPARACIÓN DE DOSIS INDIVIDUALES DE 0,3 mL DE COMIRNATY ÓMICRON XBB.1.5 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 Ómicron XBB.1.5.

Para extraer 6 dosis de un mismo vial se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto 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/1/20/1528/018

Viales multidosis

EU/1/20/1528/019

EU/1/20/1528/020

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>.

