

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY Concentrado para Suspensión para Inyección 5/5 µg/dosis  
Vacuna SARS-CoV-2 ARNm  
Tozinamerán-Famtozinamerán**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Comirnaty concentrado para suspensión para inyección 5/5 µg/dosis

Vacuna SARS-CoV-2 ARNm (tozinamerán-famtozinamerán)

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

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

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

Una dosis (0,2 mL) contiene 5 mcg de tozinamerán y 5 mcg de famtozinamerán, una vacuna de ARNm contra COVID-19 (encapsulado en nanopartículas lipídicas).

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

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

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para suspensión para inyección (concentrado estéril).

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

**4. DATOS CLÍNICOS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para suspensión para inyección está indicado para :

la inmunización activa para prevenir la **enfermedad por Coronavirus 2019** (COVID-19) causada por el **virus SARS-CoV-2, en personas de 5 años a 11 años de edad.**

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

#### **4.2 Posología y forma de administración**

##### Posología

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

Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 se administra por vía intramuscular tras la dilución como dosis única de 0,2 mL para los niños entre 5 y 11 años independientemente de la situación de vacunación previa contra la COVID-19 (ver las secciones 4.4 y 5.1).

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

##### Personas gravemente inmunocomprometidas de 5 años y mayores

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

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

##### Población pediátrica

Se dispone de formulaciones pediátricas para los lactantes y los niños entre 6 meses y 4 años. Para ver información detallada, consultar folleto de otras formulaciones.

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

##### Forma de administración

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

Tras la dilución, los viales de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 contienen 10 dosis de 0,2 mL de vacuna. Para extraer 10 dosis de un mismo vial, se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:

- Cada dosis debe contener 0,2 mL de vacuna.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

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

El lugar preferido es el músculo deltoides del brazo.

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

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

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

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

#### **4.3 Contraindicaciones**

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

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Trazabilidad

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

##### Recomendaciones generales

##### Hipersensibilidad y anafilaxia

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

*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 el curso de la miocarditis y la pericarditis tras la vacunación, no es diferente del curso de la miocarditis o la pericarditis en general.** 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

Personas inmunocomprometidas

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

Duración de la protección

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

Limitaciones de la efectividad de la vacuna

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

**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

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

**4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo

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

Sin embargo, una amplia cantidad de datos observacionales sobre mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna Comirnaty aprobada inicialmente durante el segundo y el tercer 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 embrionario, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). De acuerdo con los datos disponibles sobre otras variantes de la vacuna, Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN 5/5 µg/dosis

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

### Fertilidad

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

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

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

#### Comirnaty

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

En el estudio 3, un total de 3109 niños entre 5 y 11 años recibieron al menos 1 dosis de la vacuna Comirnaty 10 mcg aprobada inicialmente y un total de 1538 niños entre 5 y 11 años 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 mcg y 725 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante  $\geq 4$  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 entre 5 y 11 años fue similar al observado en participantes de 16 años y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en niños entre 5 y 11 años que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección ( $>80\%$ ), fatiga ( $>50\%$ ), cefalea ( $>30\%$ ), enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección ( $\geq 20\%$ ), mialgia, escalofríos y diarrea ( $>10\%$ ).

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

En un subgrupo del estudio 3, un total de 401 niños entre 5 y 11 años recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty 10 mcg al menos 5 meses (intervalo entre 5 y 9 meses) después de completar la serie

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

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 serie primaria. Las reacciones adversas más frecuentes en niños entre 5 y 11 años 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 entre 12 y 15 años: 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 ellos, 1559 adolescentes (786 que recibieron Comirnaty y 773 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante  $\geq 4$  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 entre 12 y 15 años fue similar al observado en participantes de 16 años y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes entre 12 y 15 años que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (>90%), fatiga y cefalea (>70%), mialgia y escalofríos (>40%), artralgia y fiebre (>20%).

**Comirnaty 30 mcg**

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

En el estudio 2, un total de 22.026 participantes de 16 años y mayores recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 30 mcg y un total de 22.021 participantes de 16 años y mayores recibieron un placebo (incluidos 138 y 145 adolescentes de 16 y 17 años en los grupos de la vacuna y del placebo, respectivamente). Un total de 20.519 participantes de 16 años 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 ciego hasta la fecha de apertura del ciego del tratamiento de los participantes, un total de 25.651 (58,2%) participantes (13.031 que recibieron Comirnaty y 12.620 que recibieron el placebo) de 16 años y mayores habían sido objeto de seguimiento durante  $\geq 4$  meses después de la segunda dosis. Esto incluía un total de 15.111 participantes (7704 que recibieron Comirnaty y 7407 que recibieron el placebo) entre 16 y 55 años y un total de 10.540 participantes (5327 que recibieron Comirnaty y 5213 que recibieron el placebo) de 56 años y mayores.

Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 16 años 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.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN 5/5 µg/dosis

El perfil de seguridad en 545 participantes de 16 años 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 y mayores: después de la dosis de refuerzo*

Un subgrupo de los participantes de 306 adultos entre 18 y 55 años en la fase 2/3 del estudio 2 que completaron la serie original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 6 meses (intervalo 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 entre 1,1 y 8,5 meses) y 301 participantes habían sido objeto de seguimiento durante  $\geq 6$  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 entre 18 y 55 años 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 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 entre 0,3 y 7,5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento controlado con placebo y ciego hasta la fecha de corte de los datos (8 de febrero de 2022). De ellos, 1.281 participantes (895 que recibieron Comirnaty y 386 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante  $\geq 4$  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 contra 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 contra COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) no se identificaron nuevos problemas de seguridad (ver sección 5.1).

### Comirnaty adaptada a la variante Ómicron

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

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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

participantes entre 5 y 11 años fueron dolor en el lugar de inyección (>60%), fatiga (>40%), cefalea (>20%) y mialgia (>10%).

*Participantes de 12 años 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 entre 12 y 17 años, 313 participantes entre 18 y 55 años y 306 participantes de 56 años 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 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 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 ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ),

muy raras ( $< 1/10.000$ ),

frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

**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 y mayores**

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1000)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Linfadenopatía <sup>a</sup>				
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria <sup>b</sup> , angioedema <sup>b</sup> )			Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Disminución del apetito			
Trastornos psiquiátricos			Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		Mareo <sup>d</sup> , Letargia	Parálisis facial periférica aguda <sup>c</sup>		Parestesia <sup>d</sup> , hipoestesia <sup>d</sup>
Trastornos cardiacos					Miocarditis <sup>d</sup> , pericarditis <sup>d</sup>	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea <sup>d</sup>	Náuseas, vómitos <sup>d</sup>				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis, sudoración nocturna			Eritema multiforme <sup>d</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia		Dolor en la extremidad <sup>e</sup>			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama						Sangrado menstrual abundante <sup>i</sup>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de inyección, fatiga, escalofríos, fiebre <sup>f</sup> , hinchazón en el lugar de inyección	Enrojecimiento en el lugar de inyección <sup>h</sup>	Astenia, malestar general, prurito en el lugar de inyección		Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna <sup>d</sup> , hinchazón facial <sup>g</sup>
---	---	--	---	--	--

- a. En participantes de 5 años 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.
- b. La categoría de frecuencia para la urticaria y el angioedema fue raras.
- c. Durante el periodo de seguimiento de la seguridad del ensayo clínico hasta el 14 de noviembre de 2020, cuatro participantes del grupo de la vacuna de ARNm contra COVID-19 notificaron parálisis facial periférica aguda (o parálisis). 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 (o parálisis) en el grupo del placebo.
- d. Reacción adversa determinada después de la autorización.
- e. Hace referencia al grupo vacunado.
- f. Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
- g. Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
- h. El enrojecimiento en el lugar de inyección se produjo con una frecuencia mayor (muy frecuente) en niños entre 5 y 11 años.
- i. La mayoría de los casos no parecían ser graves y eran de carácter temporal.

Descripción de algunas reacciones adversas

*Miocarditis y pericarditis*

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

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Comirnaty. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 0,265 (IC del 95% de 0,255 a 0,275) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10.000, en comparación con las personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días tras la segunda dosis, hubo 0,56 (IC del 95% de 0,37 a 0,74) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10.000, en comparación con las personas no expuestas.

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN 5/5 µg/dosis

### 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 mcg 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: **COVID-19 vacunas basadas en RNA**, 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 contra COVID-19.

### Eficacia

#### Comirnaty adaptada a la variante Ómicron

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

En un análisis de un subgrupo del estudio 6, 103 participantes entre 5 y 11 años que habían recibido previamente una serie 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 entre 5 y 11 años del estudio 3 que recibieron 3 dosis de Comirnaty. En los participantes entre 5 y 11 años que recibieron una cuarta

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

dosis de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 y en los participantes entre 5 y 11 años 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 entre 5 y 11 años.

**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 – población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad**

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Punto temporal de obtención muestras <sup>a</sup>	Grupo de vacuna (conforme a la asignación/aleatorización)				
		Estudio 6 Comirnaty (Original/Ómicron BA.4/BA.5) 10 mcg Cuarta dosis y 1 mes después de la cuarta dosis		Estudio 3 Comirnaty 10 mcg Tercera dosis y 1 mes después de la tercera dosis		Estudio 6 Comirnaty (Original/Ómicron BA.4/BA.5)/ Comirnaty 10 mcg
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (IC del 95% <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (IC del 95% <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (IC del 95% <sup>d</sup> )
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) <sup>e</sup>	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) <sup>e</sup>	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: IC = intervalo de confianza; GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2; 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 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

- 
- d. Las GMR y los IC bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de mínimos cuadrados del ensayo y los IC correspondientes basados en el análisis de los resultados del ensayo transformados logarítmicamente utilizando un modelo de regresión lineal con los títulos de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente iniciales, la situación de infección posinicial y el grupo de vacuna como covariables.
- e. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de análisis de 384 pocillos validada (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y variante Ómicron B.1.1.529, subvariante BA.4/BA.5).

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

En un análisis de un subgrupo del estudio 5, 105 participantes entre 12 y 17 años, 297 participantes entre 18 y 55 años y 286 participantes de 56 años y mayores que habían recibido previamente una serie 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 entre 12 y 17 años, entre 18 y 55 años y de 56 años y mayores, el 75,2%, el 71,7% y el 61,5% eran positivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, respectivamente.

Los análisis de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50% (NT50) contra la variante ómicron BA.4-5 y contra la cepa de referencia en participantes de 56 años 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 contra la variante Ómicron BA.4-5 y no inferioridad de la respuesta inmunitaria contra la cepa de referencia basada en la GMR (tabla 3).

Los análisis de NT50 contra la variante Ómicron BA.4/BA.5 en participantes entre 18 y 55 años en comparación con participantes de 56 años 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 contra la variante Ómicron BA.4-5 en los participantes entre 18 y 55 años en comparación con los participantes de 56 años y mayores basada tanto en la GMR como en la diferencia en las tasas de respuesta serológica (tabla 3).

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

**Tabla 3. GMT (NT50) contra el SARS-CoV-2 y diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la serie 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) contra el SARS-CoV-2 1 mes después de la serie 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 etarios	Comparación de grupos de vacuna
	Entre 18 y 55 años		56 años y mayores		56 años y mayores		Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años /≥56 años	≥56 años Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 /Comirnaty
	n <sup>a</sup>	GMT <sup>c</sup> (IC del 95% <sup>c</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (IC del 95% <sup>b</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (IC del 95% <sup>b</sup> )	GMR <sup>c</sup> (IC del 95% <sup>c</sup> )	GMR <sup>c</sup> (IC del 95% <sup>c</sup> )
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) <sup>d</sup>	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) <sup>e</sup>	2,91 (2,45; 3,44) <sup>f</sup>
Cepa de referencia - NT50 (título) <sup>d</sup>	-	-	286	16.250,1 (14.499,2; 18.212,4)	289	10.415,5 (9366,7; 11.581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) <sup>g</sup>
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la serie de vacunación								
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5				Subgrupo del estudio 4 Comirnaty		Comparación de grupos etarios	Comparación de grupos de vacuna ≥56 años
	Entre 18 y 55 años		56 años y mayores		56 años y mayores		Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 Entre 18 y 55 años/≥56 años	Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 /Comirnaty
	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (IC del 95% <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (IC del 95% <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (IC del 95% <sup>j</sup> )	Diferencia <sup>k</sup> (IC del 95% <sup>l</sup> )	Diferencia <sup>k</sup> (IC del 95% <sup>l</sup> )
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) <sup>d</sup>	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) <sup>m</sup>	26,77 (19,59; 33,95) <sup>n</sup>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; GMR = razón de la media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); 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  $\geq 4$  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.

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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

**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 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 <sup>a</sup>	Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5					
		Entre 12 y 17 años		Entre 18 y 55 años		56 años y mayores	
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (IC del 95% <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (IC del 95% <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (IC del 95% <sup>c</sup> )
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) <sup>d</sup>	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) <sup>d</sup>	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	23.641,3 (20.473,1; 27.299,8)	296	16.323,3 (14.686,5; 18.142,6)	286	16.250,1 (14.499,2; 18.212,4)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; GMT = media geométrica de los títulos (por sus siglas en inglés); 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 mcg**

El estudio 2 es un estudio de fase 1/2/3, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador, de selección de vacuna candidata, de búsqueda de dosis y de eficacia en participantes de 12 años y mayores. La aleatorización se estratificó en función de la edad: de 12 a 15 años, de 16 a 55 años o de 56 años y mayores, con un mínimo del 40% de participantes en el grupo  $\geq 56$  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).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

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

En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 44.000 participantes para recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm contra 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 contra 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 contra 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 contra COVID-19.

La población para el análisis del criterio principal de valoración de la eficacia incluyó a 36.621 participantes de 12 años y mayores (18.242 en el grupo de la vacuna de ARNm contra COVID-19 y 18.379 en el grupo del placebo) sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis. Además, 134 participantes tenían entre 16 y 17 años (66 en el grupo de la vacuna de ARNm contra COVID-19 y 68 en el grupo del placebo) y 1616 participantes tenían 75 años o más (804 en el grupo de la vacuna de ARNm contra 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 contra 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]  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

**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)**

<b>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*</b>			
<b>Subgrupo</b>	<b>Vacuna de ARNm contra COVID-19 N<sup>a</sup> = 18.198 casos n1<sup>b</sup> Tiempo de vigilancia<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 18.325 casos n1<sup>b</sup> Tiempo de vigilancia<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95%)<sup>e</sup></b>
Todos los participantes	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
De 16 a 64 años	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 años o más	1 0,508 (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.

- 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 segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
- d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- e. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia. El IC no está ajustado en función de la multiplicidad.

La eficacia de la vacuna de ARNm contra 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

94,6% (intervalo de confianza del 95% del 89,6% al 97,6%) en los participantes de 16 años 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 ciego, 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**

<b>Subgrupo</b>	<b>Vacuna de ARNm contra COVID-19 N<sup>a</sup> = 20.998 casos n1<sup>b</sup> Tiempo de vigilancia<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 21.096 casos n1<sup>b</sup> Tiempo de vigilancia<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95%<sup>e</sup>)</b>
Todos los participantes <sup>f</sup>	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años 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.

a. N = número de participantes en el grupo especificado.

b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

- 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 entre 12 y 15 años: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm contra COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

En el análisis actualizado de la eficacia, la eficacia de la vacuna de ARNm contra 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 contra la COVID-19 grave*

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

**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 Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) 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**

	<b>Vacuna de ARNm contra COVID-19 casos n1<sup>a</sup> Tiempo de vigilancia (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Placebo casos n1<sup>a</sup> Tiempo de vigilancia (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95%<sup>c</sup>)</b>
Después de la primera dosis <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22.505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 días después de la segunda dosis <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>g</sup> (21.649)	21 6,404 <sup>g</sup> (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

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

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria  $\geq 30$  respiraciones por minuto, frecuencia cardíaca  $\geq 125$  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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

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 entre 12 y 15 años: después de 2 dosis*

En un análisis inicial del estudio 2 en adolescentes entre 12 y 15 años (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 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 entre 12 y 15 años (n = 190) con la respuesta en participantes entre 16 y 25 años (n = 170).

La razón de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) de los títulos entre el grupo entre 12 y 15 años y el grupo entre 16 y 25 años fue de 1,76, con un IC del 95% bilateral 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 entre 5 y 11 años (es decir, entre 5 y menos de 12 años): 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 ciego para el observador (fase 2/3) en el que se ha incluido a participantes entre 5 y 11 años. 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

En la tabla 8 se presentan los resultados descriptivos de la eficacia de la vacuna en niños entre 5 y 11 años 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 entre 5 y 11 años evaluable en cuanto a la eficacia**

<b>Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en niños entre 5 y 11 años sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*</b>			
	<b>Vacuna de ARNm contra COVID-19 10 mcg/dosis N<sup>a</sup> = 1305 casos n1<sup>b</sup> Tiempo de vigilancia<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 663 casos n1<sup>b</sup> Tiempo de vigilancia<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95%)</b>
Niños entre 5 y 11 años	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, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (los síntomas incluían: fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

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

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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

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) contra el 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 entre 5 y 11 años (es decir, entre 5 y menos de 12 años) de la parte de fase 2/3 del estudio 3 con participantes entre 16 y 25 años 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 contra el SARS-CoV-2 con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis).

La GMR del NT50 contra el SARS-CoV-2 1 mes después de la segunda dosis en niños entre 5 y 11 años (es decir, entre 5 y menos de 12 años) en comparación con el valor en adultos jóvenes entre 16 y 25 años 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 entre 5 y 11 años y el 99,2% de los participantes entre 16 y 25 años 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 etarios (niños y adultos jóvenes) fue del 0,0% (IC del 95% bilateral: -2,0%, 2,2%). Esta información se presenta en la tabla 9.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

**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 entre 5 y 11 años (estudio 3) y participantes entre 16 y 25 años (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 contra COVID-19		Entre 5 y 11 años/ entre 16 y 25 años	
		10 mcg/dosis Entre 5 y 11 años N <sup>a</sup> = 264	30 mcg/dosis Entre 16 y 25 años N <sup>a</sup> = 253		
	Punto temporal <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (IC del 95% <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (IC del 95% <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (IC del 95% <sup>d</sup> )	Objetivo de inmunogenicida d puente cumplido <sup>e</sup> (S/N)
<b>Media geométrica del título de anticuerpos neutralizante s del 50%<sup>f</sup> (GMT<sup>c</sup>)</b>	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 <sup>b</sup>	n <sup>g</sup> (%) (IC del 95% <sup>h</sup> )	n <sup>g</sup> (%) (IC del 95% <sup>h</sup> )	Diferencia (%) <sup>i</sup> (IC del 95% <sup>j</sup> )	Objetivo de inmunogenicida d puente cumplido <sup>k</sup> (S/N)
<b>Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizante s del 50%<sup>f</sup></b>	1 mes después de la segunda dosis	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	S

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

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  $\geq 4$  veces con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis). Si la medición inicial es inferior al LLOQ, se considera una respuesta serológica un resultado del análisis tras la vacunación  $\geq 4 \times$  LLOQ.

- a. N = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis antes de la vacunación y 1 mes después de la segunda dosis. Estos valores también son los denominadores utilizados en los cálculos del porcentaje de las tasas de respuesta serológica.
- b. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
- c. Las GMT y los IC del 95% bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en  $0,5 \times$  LLOQ.
- d. Las GMR y los IC del 95% bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (entre 5 y 11 años menos entre 16 y 25 años) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
- e. Se declara inmunogenicidad puente basada en la GMT si el límite inferior del IC del 95% bilateral de la GMR es superior a 0,67 y la estimación puntual de la GMR es  $\geq 0,8$ .
- f. El NT50 contra el SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa USA\_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50% del virus está neutralizado.
- g. n = número de participantes con respuesta serológica basada en el NT50 1 mes después de la segunda dosis.
- h. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
- i. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (entre 5 y 11 años menos entre 16 y 25 años).
- j. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
- k. Se declara inmunogenicidad puente basada en la tasa de respuesta serológica si el límite inferior del IC del 95% bilateral para la diferencia en la respuesta serológica es superior a  $-10,0\%$ .

*Inmunogenicidad en niños entre 5 y 11 años (es decir, entre 5 y menos de 12 años): 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 entre 5 y 11 años se deduce a partir de la inmunogenicidad. La inmunogenicidad en este caso se evaluó mediante el NT50 contra la cepa de referencia del SARS-CoV-2 (USA\_WA1/2020). Los análisis del NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con los valores antes de la dosis de refuerzo demostraron un aumento sustancial de las GMT en niños entre 5 y 11 años 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

**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 – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad**

	Punto temporal de obtención de muestras <sup>a</sup>		
	1 mes después de la dosis de refuerzo (n <sup>b</sup> = 67)	1 mes después de la segunda dosis (n <sup>b</sup> = 96)	1 mes después de la dosis de refuerzo/ 1 mes después de la segunda dosis
<b>Ensayo</b>	<b>GMT<sup>c</sup> (IC del 95%<sup>c</sup>)</b>	<b>GMT<sup>c</sup> (IC del 95%<sup>c</sup>)</b>	<b>GMR<sup>d</sup> (IC del 95%<sup>d</sup>)</b>
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: IC = intervalo de confianza; GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

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

## 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

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 contra el 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-hidroxi-butil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

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

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

Colesterol

Trometamina

trometamina **clorhidrato**

Sacarosa

Agua para **inyectables**

### 6.2 Incompatibilidades

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

### 6.3 Periodo de validez

#### Vial sin abrir

#### Vial congelado

2 años si se conserva 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 entre 2 °C y 8 °C tras su recepción.

Si se conservan congelados entre -90 °C y -60 °C, los envases de ~~X 40~~ viales de la vacuna se pueden descongelar entre 2 °C y 8 °C durante 4 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

#### Vial descongelado

10 semanas de conservación y transporte entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 2 años.

- 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 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 entre -2 °C y 2 °C, y dentro del periodo de validez de 10 semanas entre 2 °C y 8 °C.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

Medicamento diluido

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

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en congelador entre -90 °C y -60 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

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

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

El envase de Comirnaty (Bivalente) consta de **X** vial de

**Según lo aprobado en el registro sanitario**

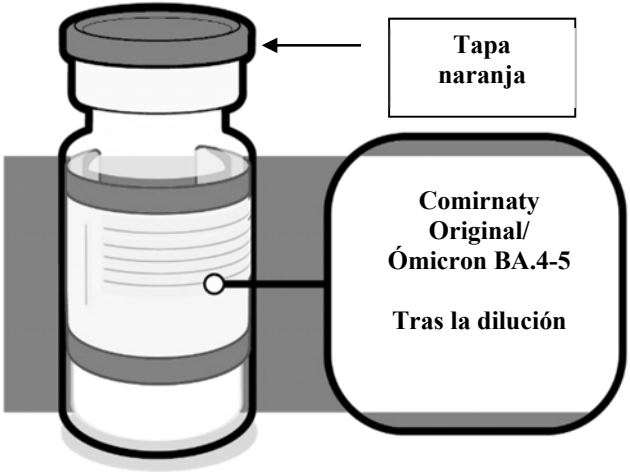
**6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Instrucciones para la manipulación

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

**VERIFICACIÓN DEL VIAL DE COMIRNATY ORIGINAL/ÓMICRON BA.4-5  
(5/5 MICROGRAMOS)/DOSIS CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN  
(NIÑOS ENTRE 5 Y 11 AÑOS)**

 <p>5/5 mcg</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Compruebe que el vial tiene una tapa de plástico de color naranja y que el nombre del producto es Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 (5/5 microgramos)/dosis concentrado para suspensión para inyección.</li><li>• Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte folleto de dicha formulación.</li></ul>
---	--



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

**MANEJO ANTES DEL USO DE COMIRNATY ORIGINAL/ÓMICRON BA.4-5  
(5/5 MICROGRAMOS)/DOSIS CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN  
(NIÑOS ENTRE 5 Y 11 AÑOS)**

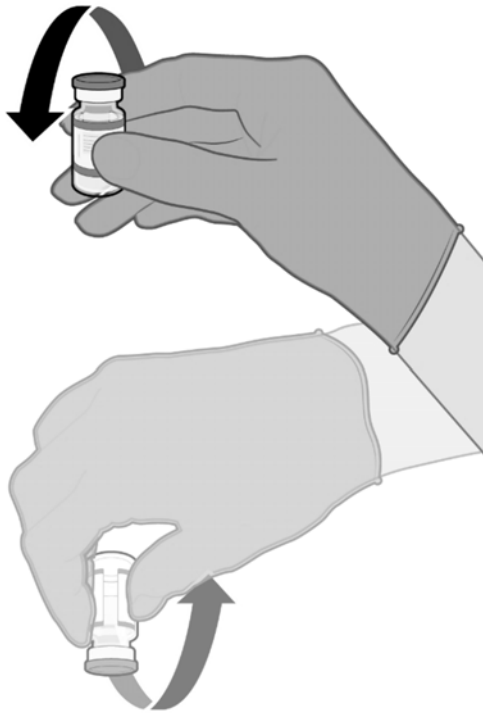


**Conservar durante  
un máximo de  
10 semanas a entre  
2 °C y 8 °C.**

- Si el vial multidosis se conserva congelado, se debe descongelar antes de su uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 4 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 10 semanas entre 2 °C y 8 °C; no superar la fecha de caducidad impresa (EXP).
- 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

**MEZCLA ANTES DE LA DILUCIÓN DE COMIRNATY ORIGINAL/ÓMICRON BA.4-5  
(5/5 MICROGRAMOS)/DOSIS CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN  
(NIÑOS ENTRE 5 Y 11 AÑOS)**

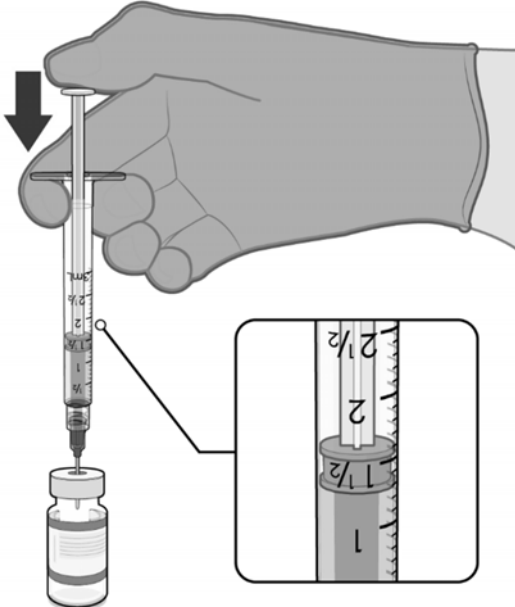


**Suavemente 10 veces**

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

**DILUCIÓN DE COMIRNATY ORIGINAL/ÓMICRON BA.4-5  
(5/5 MICROGRAMOS)/DOSIS CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN  
(NIÑOS ENTRE 5 Y 11 AÑOS)**

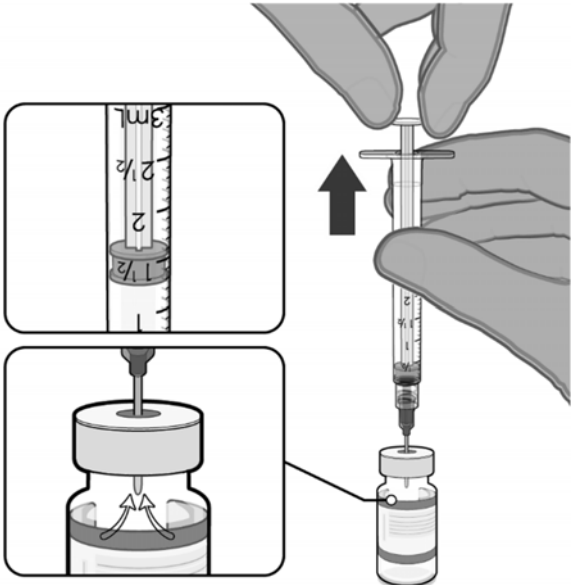
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**



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

- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con 1,3 mL de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/mL (0,9%), utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.

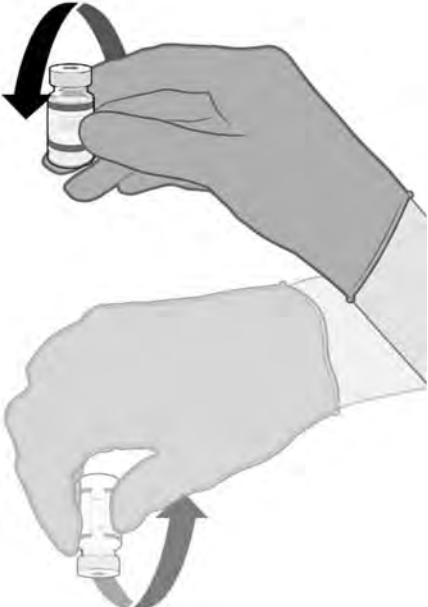
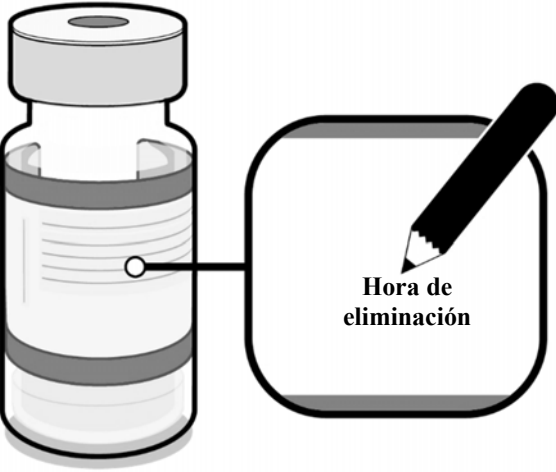
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**



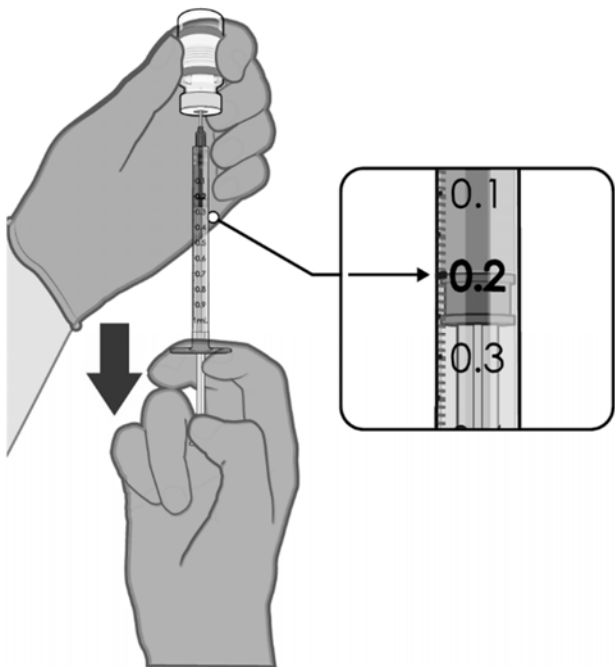
- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 1,3 mL de aire a la jeringa del diluyente vacía.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

 <p align="center"><b>Suavemente 10 veces</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Invierta suavemente la suspensión diluida diez veces. No la agite.</li> <li>• La vacuna diluida debe tener el aspecto de una suspensión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna diluida si presenta partículas visibles o un cambio de color.</li> </ul>
 <p align="center"><b>Hora de eliminación</b></p> <p align="center"><b>Anote la fecha y la hora apropiadas. Se debe usar en las 12 horas siguientes a la dilución.</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los viales diluidos se deben marcar con la fecha y hora apropiadas.</li> <li>• Tras la dilución, los viales se deben conservar entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de 12 horas.</li> <li>• No congele ni agite la suspensión diluida. Si está refrigerada, deje que la suspensión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.</li> </ul>
<p><b>PREPARACIÓN DE DOSIS INDIVIDUALES DE 0,2 mL DE COMIRNATY ORIGINAL/ÓMICRON BA.4-5 (5/5 MICROGRAMOS)/DOSIS CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN (NIÑOS ENTRE 5 Y 11 AÑOS)</b></p>	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA  
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

 <p align="center"><b>0,2 mL de vacuna diluida</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tras la dilución, el vial contiene 2,6 mL a partir de los cuales se pueden extraer 10 dosis de 0,2 mL.</li> <li>• Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.</li> <li>• Extraiga 0,2 mL de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 para los niños entre 5 y 11 años.</li> </ul> <p>Para extraer 10 dosis de un mismo vial se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo.</p> <p>Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cada dosis debe contener 0,2 mL de vacuna.</li> <li>• Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,2 mL, deseche el vial y el volumen sobrante.</li> <li>• Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.</li> </ul>
--	--

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.

**Documento de referencia utilizado para la actualización: EU SmPC 31Ago2023**

**Para más información, se puede contactar con:**

Pfizer Chile S.A.

Departamento Médico

Teléfono: 800392348