

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comirnaty 3 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable  
Vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados)

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

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

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para dispersión inyectable (concentrado estéril).

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

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

#### Lactantes y niños de entre 6 meses y 4 años de edad

Comirnaty 3 microgramos/dosis se administra por vía intramuscular tras la dilución en una pauta primaria de 3 dosis (0,2 ml cada una). Se recomienda administrar la segunda dosis 3 semanas después de la primera dosis seguida de una tercera dosis administrada al menos 8 semanas después de la segunda dosis (ver las secciones 4.4 y 5.1).

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

### Intercambiabilidad

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

### Población pediátrica

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

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

### Forma de administración

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

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

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

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

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

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

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

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

## **4.3 Contraindicaciones**

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

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

### Trazabilidad

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

## Recomendaciones generales

### Hipersensibilidad y anafilaxia

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

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

### Miocarditis y pericarditis

Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty. Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. Los datos disponibles indican que el curso de la miocarditis y la pericarditis tras la vacunación no es diferente del curso de la miocarditis o la pericarditis en general (ver sección 4.8).

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

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

### Reacciones relacionadas con ansiedad

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

### Enfermedad concomitante

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

### Trombocitopenia y trastornos de la coagulación

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

### Personas inmunocomprometidas

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

### Duración de la protección

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

### Limitaciones de la efectividad de la vacuna

Como con cualquier vacuna, la vacunación con Comirnaty puede no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 7 días después de la pauta primaria de 3 dosis de la vacuna.

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

No se han realizado estudios de interacciones.

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

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

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

Para información detallada sobre el uso en personas mayores de 5 años de edad, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable, de Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable o de Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

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

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

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

#### Lactantes de entre 6 y 23 meses de edad: después de 3 dosis

En un análisis del estudio 3 (fase 2/3), 1.776 lactantes (1.178 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 598 recibieron un placebo) tenían entre 6 y 23 meses de edad. Según los datos del periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos de 29 de abril de 2022, 570 lactantes de entre 6 y 23 meses de edad que recibieron una pauta primaria de 3 dosis (386 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 184 recibieron un placebo) han sido objeto de seguimiento durante una mediana de 1,3 meses después de la tercera dosis.

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

#### Niños de entre 2 y 4 años de edad: después de 3 dosis

En un análisis del estudio 3 (fase 2/3), 2.750 niños (1.835 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 915 recibieron un placebo) tenían entre 2 y 4 años de edad. Según los datos del periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de corte de los datos de 29 de abril de

2022, 886 niños de entre 2 y 4 años de edad que recibieron una pauta primaria de 3 dosis (606 recibieron Comirnaty 3 microgramos y 280 recibieron un placebo) han sido objeto de seguimiento durante una mediana de 1,4 meses después de la tercera dosis.

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

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

En el estudio 3, un total de 1.518 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 10 µg y un total de 750 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron un placebo. En el momento del análisis de la fase 2/3 del estudio 3 con los datos obtenidos hasta la fecha de corte de 6 de septiembre de 2021, 2.158 (95,1 %) niños (1.444 que recibieron Comirnaty 10 µg y 714 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante al menos 2 meses después de la segunda dosis de Comirnaty 10 µg. Un análisis de los datos de acontecimientos adversos de la fase 2/3 del estudio 3 también incluyó a otros 2.379 participantes (1.591 que recibieron Comirnaty 10 µg y 788 que recibieron el placebo), de los cuales el 71,2 % tenía un periodo de seguimiento de al menos 2 semanas después de la segunda dosis hasta la fecha de corte de 8 de octubre de 2021. La evaluación de la seguridad en el estudio 3 está en curso.

El perfil de seguridad global de Comirnaty en participantes de entre 5 y 15 años de edad fue similar al observado en participantes de 16 años de edad y mayores. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (>80 %), fatiga (>50 %), cefalea (>30 %), enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (>20 %), mialgia y escalofríos (>10 %).

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

En un subgrupo del estudio 3, un total de 401 niños de entre 5 y 11 años de edad recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty 10 microgramos al menos 5 meses (intervalo de entre 5 y 9 meses) después de completar la pauta primaria. El análisis del subgrupo del estudio 3 de fase 2/3 se basa en datos recopilados hasta la fecha de corte de 22 de marzo de 2022 (mediana del tiempo de seguimiento de 1,3 meses).

El perfil de seguridad global para la dosis de refuerzo fue similar al observado después de la pauta primaria. Las reacciones adversas más frecuentes en niños de entre 5 y 11 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (>70 %), fatiga (>40 %), cefalea (>30 %), mialgia, escalofríos y enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección (>10 %).

Adolescentes de entre 12 y 15 años de edad: después de 2 dosis

En un análisis de seguimiento de seguridad a largo plazo en el estudio 2, 2.260 adolescentes (1.131 que recibieron Comirnaty y 1.129 que recibieron el placebo) tenían entre 12 y 15 años de edad. De ellos, 1.559 adolescentes (786 que recibieron Comirnaty y 773 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante  $\geq 4$  meses después de la segunda dosis de Comirnaty. La evaluación de la seguridad en el estudio 2 está en curso.

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

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

En el estudio 2, un total de 22.026 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron al menos

1 dosis de Comirnaty 30 µg y un total de 22.021 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron un placebo (incluidos 138 y 145 adolescentes de 16 y 17 años de edad en los grupos de la vacuna y del placebo, respectivamente). Un total de 20.519 participantes de 16 años de edad y mayores recibieron 2 dosis de Comirnaty.

En el momento del análisis del estudio 2 con fecha de corte de los datos de 13 de marzo de 2021 para el periodo de seguimiento controlado con placebo y con enmascaramiento hasta la fecha de apertura del ciego del tratamiento de los participantes, un total de 25.651 (58,2 %) participantes (13.031 que recibieron Comirnaty y 12.620 que recibieron el placebo) de 16 años de edad y mayores habían sido objeto de seguimiento durante  $\geq 4$  meses después de la segunda dosis. Esto incluía un total de 15.111 participantes (7.704 que recibieron Comirnaty y 7.407 que recibieron el placebo) de entre 16 y 55 años de edad y un total de 10.540 participantes (5.327 que recibieron Comirnaty y 5.213 que recibieron el placebo) de 56 años de edad y mayores.

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

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

#### Participantes de 16 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo

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

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

En el estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo, los participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (5.081 participantes) o placebo (5.044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de Comirnaty. En total, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaban una mediana de tiempo de seguimiento de 2,5 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (5 de octubre de 2021). No se identificaron nuevas reacciones adversas a Comirnaty.

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

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

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

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos se presentan a continuación conforme a las siguientes categorías de frecuencia:

muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ),

frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ),  
 poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ),  
 raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ),  
 muy raras ( $< 1/10.000$ ),  
 frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )	Muy raras ( $< 1/10.000$ )	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Linfadenopatía <sup>a</sup>			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema <sup>i</sup> , prurito, urticaria, angioedema <sup>b</sup> )			Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Disminución del apetito <sup>j</sup>			
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad <sup>k</sup>		Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, somnolencia <sup>k</sup>		Letargia	Parálisis facial periférica aguda <sup>e</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						Hemorragia menstrual abundante <sup>l</sup>

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de inyección; dolor a la palpación en el lugar de inyección <sup>k</sup> ; 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>
---	--	--	---	--	--	--

- Se observó una frecuencia más alta de linfadenopatía en los participantes de entre 5 y 11 años de edad en el estudio 3 (2,5 % frente a 0,9 %) y en los participantes de 16 años de edad y mayores en el estudio 4 (2,8 % frente a 0,4 %) que recibieron una dosis de refuerzo que en los que recibieron 2 dosis.
- La categoría de frecuencia para el angioedema fue raras.
- Durante el periodo de seguimiento de la seguridad del ensayo clínico hasta el 14 de noviembre de 2020, cuatro participantes del grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 notificaron parálisis facial periférica aguda. La aparición de parálisis facial tuvo lugar el día 37 después de la primera dosis (el participante no recibió la segunda dosis) y los días 3, 9 y 48 después de la segunda dosis. No se notificaron casos de parálisis facial periférica aguda en el grupo del placebo.
- Reacción adversa determinada después de la autorización.
- Hace referencia al grupo vacunado.
- Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
- Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.
- El enrojecimiento en el lugar de inyección se produjo con una frecuencia mayor (muy frecuente) en 5 participantes de entre 6 meses y 11 años de edad.
- La categoría de frecuencia para el exantema fue frecuentes en los participantes de entre 6 y 23 meses de edad.
- La categoría de frecuencia para la disminución del apetito fue muy frecuentes en los participantes de entre 6 y 23 meses de edad.
- La irritabilidad, el dolor a la palpación en el lugar de inyección y la somnolencia corresponden a participantes de entre 6 y 23 meses de edad.
- La mayoría de los casos no parecían ser graves y eran de carácter temporal.

#### Descripción de algunas reacciones adversas

##### *Miocarditis y pericarditis*

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

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

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello

permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#) e incluir el número de lote si se dispone de él.

#### 4.9 Sobredosis

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

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, otras vacunas virales, código ATC: J07BX03

#### Mecanismo de acción

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

#### Eficacia

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

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

En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 44.000 participantes para recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 o del placebo. Los análisis de la eficacia incluyeron a participantes que recibieron su segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera dosis. La mayoría (93,1 %) de los receptores de la vacuna recibió la segunda dosis entre 19 días y 23 días después de la primera dosis. Está previsto realizar un seguimiento de los participantes durante un máximo de 24 meses después de la segunda dosis, para efectuar evaluaciones de la seguridad y eficacia frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 14 días antes y después de la administración de una vacuna antigripal para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían

respetar un intervalo mínimo de 60 días antes o después de recibir hemoderivados/productos plasmáticos o inmunoglobulinas hasta la conclusión del estudio para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19.

La población para el análisis del criterio principal de valoración de la eficacia incluyó a 36.621 participantes de 12 años de edad y mayores (18.242 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 18.379 en el grupo del placebo) sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis. Además, 134 participantes tenían entre 16 y 17 años de edad (66 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 68 en el grupo del placebo) y 1.616 participantes tenían 75 años de edad o más (804 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y 812 en el grupo del placebo).

En el momento del análisis del criterio principal de valoración de la eficacia, los participantes habían sido objeto de seguimiento en busca de la aparición de COVID-19 sintomática durante un total de 2.214 personas-años para la vacuna de ARNm frente a COVID-19 y durante un total de 2.222 personas-años en el grupo del placebo.

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

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

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

<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 frente a 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 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
De 65 a 74 años	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 años y mayores	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

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

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- Tiempo de vigilancia total en 1.000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia. El IC no está ajustado en función de la multiplicidad.

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

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

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

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

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

<b>Subgrupo</b>	<b>Vacuna de ARNm frente a COVID-19</b> N <sup>a</sup> = 20.998 casos n1 <sup>b</sup> Tiempo de vigilancia <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	<b>Placebo</b> N <sup>a</sup> = 21.096 casos n1 <sup>b</sup> Tiempo de vigilancia <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	<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 o más	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
De 65 a 74 años	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 años y mayores	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- Tiempo de vigilancia total en 1.000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- El intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
- Se incluyen los casos confirmados en participantes de entre 12 y 15 años de edad: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

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

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

#### Eficacia frente a la COVID-19 grave

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

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

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

	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 casos n1 <sup>a</sup> Tiempo de vigilancia (n2 <sup>b</sup> )	Placebo casos n1 <sup>a</sup> Tiempo de vigilancia (n2 <sup>b</sup> )	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 % <sup>c</sup> )
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 [OMECC]).
  - Evidencia de choque cardiocirculatorio (presión arterial sistólica <90 mm Hg, presión arterial diastólica <60 mm Hg o necesidad de vasopresores).
  - Disfunción renal, hepática o neurológica aguda grave.
  - Ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
  - Muerte.
- a. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
  - b. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
  - c. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
  - d. Eficacia evaluada en toda la población evaluable en cuanto a la eficacia disponible que recibió la primera dosis (población por intención de tratar modificada) que incluía a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio.
  - e. Tiempo de vigilancia total en 1.000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es desde la primera dosis hasta el final del período de vigilancia.
  - f. Eficacia evaluada en la población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) que incluía a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio conforme a la aleatorización dentro del plazo predefinido y que no presentaban ninguna desviación importante del protocolo conforme al criterio del médico.
  - g. Tiempo de vigilancia total en 1.000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

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

En un análisis inicial del estudio 2 en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad (lo que representa una mediana de duración del seguimiento de >2 meses después de la segunda dosis) sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1.005 participantes que recibieron la vacuna y hubo 16 casos en los 978 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 75,3 al 100,0). En participantes con o sin evidencia de infección previa no hubo ningún caso en los 1.119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 18 casos en los 1.110 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 78,1 al 100,0).

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

En el análisis de eficacia actualizado del estudio 2 en adolescentes de 12 a 15 años de edad sin evidencia de infección previa, no hubo ningún caso en los 1.057 participantes que recibieron la vacuna y hubo 28 casos en los 1.030 participantes que recibieron el placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 86,8 al 100,0). En participantes con o sin evidencia de infección previa hubo 0 casos en los 1.119 participantes que recibieron la vacuna y hubo 30 casos en los 1.109 participantes que recibieron el placebo. Esto también indica que la estimación puntual de la eficacia es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % del 87,5 al 100,0).

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

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

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

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

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

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

<b>Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en niños de entre 5 y 11 años de edad sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*</b>			
	<b>Vacuna de ARNm frente a COVID-19 10 µg/dosis N<sup>a</sup> = 1.305 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 de entre 5 y 11 años de edad	3 0,322 (1.273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7, 98,3)

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

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

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- Tiempo de vigilancia total en 1.000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del periodo de vigilancia.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

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

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

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

		Vacuna de ARNm frente a COVID-19		Entre 5 y 11 años/ entre 16 y 25 años	
		10 µg/dosis Entre 5 y 11 años N <sup>a</sup> = 264	30 µg/dosis Entre 16 y 25 años N <sup>a</sup> = 253		
	Punto temporal <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (IC del 95 % <sup>e</sup> )	GMT <sup>c</sup> (IC del 95 % <sup>e</sup> )	GMR <sup>d</sup> (IC del 95 % <sup>d</sup> )	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido <sup>e</sup> (S/N)
Media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 % <sup>f</sup> (GMT <sup>c</sup> )	1 mes después de la segunda dosis	1.197,6 (1.106,1, 1.296,6)	1.146,5 (1.045,5, 1.257,2)	1,04 (0,93, 1,18)	S
	Punto temporal <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>l</sup> )	Objetivo de inmunogenicidad puente cumplido <sup>k</sup> (S/N)
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 % <sup>f</sup>	1 mes después de la segunda dosis	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (-2,0, 2,2)	S

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

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

Nota: La respuesta serológica se define como la consecución de una elevación  $\geq 4$  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.

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

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

Se administró una dosis de refuerzo de Comirnaty a 401 participantes seleccionados aleatoriamente en el estudio 3. La eficacia de una dosis de refuerzo en niños de entre 5 y 11 años de edad se deduce a partir de la inmunogenicidad. La inmunogenicidad en este caso se evaluó mediante el NT50 frente a la cepa de referencia del SARS-CoV-2 (USA\_WA1/2020). Los análisis del NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con los valores antes de la dosis de refuerzo demostraron un aumento sustancial de las GMT en niños de entre 5 y 11 años de edad que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis y de la dosis de refuerzo. Este análisis se resume en la tabla 7.

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

Ensayo	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
	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> )
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

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

- Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
- n = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados.

- c. Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- d. Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (1 mes después de la dosis de refuerzo menos 1 mes después de la segunda dosis) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).

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

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

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

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

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

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

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

- a. N = número de participantes en el grupo especificado.
- b. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- c. Tiempo de vigilancia total en 1.000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la tercera dosis hasta el final del periodo de vigilancia.
- d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- e. El intervalo de confianza (IC) bilateral del 95 % de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.

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

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

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

Se compararon los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 entre un subgrupo de inmunogenicidad de participantes de fase 2/3 de entre 6 y 23 meses de edad y de entre 2 y 4 años de edad del estudio 3 1 mes después de la pauta primaria de tres dosis y un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes de fase 2/3 del estudio 2 de entre 16 y 25 años de edad 1 mes después de la pauta primaria de dos dosis, utilizando un ensayo de microneutralización frente a la cepa de referencia (USA\_WA1/2020).

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

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

<b>GMT (NT50) frente al SARS-CoV-2 1 mes después de la pauta de vacunación</b>
--

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título) <sup>e</sup>							
Edad	N <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (IC del 95 % <sup>b</sup> ) (1 mes después de la tercera dosis)	Edad	N <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (IC del 95 % <sup>b</sup> ) (1 mes después de la segunda dosis)	Edad	GMR <sup>c,d</sup> (IC del 95 %)
De 2 a 4 años	143	1.535,2 (1.388,2, 1.697,8)	De 16 a 25 años	170	1.180,0 (1.066,6, 1.305,4)	De 2 a 4 años/De 16 a 25 años	1,30 (1,13, 1,50)
De 6 a 23 meses	82	1.406,5 (1.211,3, 1.633,1)	De 16 a 25 años	170	1.180,0 (1.066,6, 1.305,4)	De 6 a 23 meses/D e 16 a 25 años	1,19 (1,00, 1,42)
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la pauta de vacunación							
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título) <sup>e</sup>							
Edad	N <sup>a</sup>	n <sup>f</sup> (%) (IC del 95 % <sup>g</sup> ) (1 mes después de la tercera dosis)	Edad	N <sup>a</sup>	n <sup>f</sup> (%) (IC del 95 % <sup>g</sup> ) (1 mes después de la segunda dosis)	Edad	Porcentaje de diferencia en las tasas de respuesta serológica <sup>h</sup> (IC del 95 % <sup>i,j</sup> )
De 2 a 4 años	141	141(100,0) (97,4, 100,0)	De 16 a 25 años	170	168 (98,8) (95,8, 99,9)	De 2 a 4 años/De 16 a 25 años	1,2 (1,5, 4,2)
De 6 a 23 meses	80	80 (100,0) (95,5, 100,0)	De 16 a 25 años	170	168 (98,8) (95,8, 99,9)	De 6 a 23 meses/D e 16 a 25 años	1,2 (3,4, 4,2)

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

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

Nota: La respuesta serológica se define como la consecución de una elevación  $\geq 4$  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.

- N = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados para las GMT y número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el ensayo especificado en el momento inicial y a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados para las tasas de respuesta serológica.
- Las GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en  $0,5 \times$  LLOQ.
- Las GMR y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (grupo de menor edad menos grupo de entre 16 y 25 años de edad) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
- Para cada grupo de menor edad (de 2 a 4 años, de 6 a 23 meses), se declara inmunogenicidad puente basada en la GMR si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la razón GMR es superior a 0,67 y la estimación puntual de la GMR es  $\geq 0,8$ .
- El NT50 frente al SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa USA\_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.

- 
- f. n = número de participantes con respuesta serológica para el análisis especificado a la dosis y en el punto temporal de obtención de muestras dados.
  - g. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
  - h. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (grupo de menor edad menos grupo de entre 16 y 25 años de edad).
  - i. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
  - j. Para cada grupo de menor edad (de 2 a 4 años, de 6 a 23 meses), se declara inmunogenicidad puente basada en la tasa de respuesta serológica si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la diferencia de las proporciones es superior a -10,0 % siempre que se cumplan los criterios de inmunogenicidad puente basados en la GMR.

### Población pediátrica

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

No procede.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

### Toxicidad general

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

### Genotoxicidad/carcinogenicidad

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

### Toxicidad para la reproducción

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

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

### 6.2 Incompatibilidades

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

### 6.3 Periodo de validez

#### Vial sin abrir

#### Vial congelado

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

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

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

#### Vial descongelado

10 semanas de conservación y transporte a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 18 meses.

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

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

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

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

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

- Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre -2 °C y 2 °C, y dentro del periodo de validez de 10 semanas entre 2 °C y 8 °C.

- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C, incluidas hasta 12 horas después de la primera punción. Esta información tiene por finalidad guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

#### Medicamento diluido

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

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

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

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

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

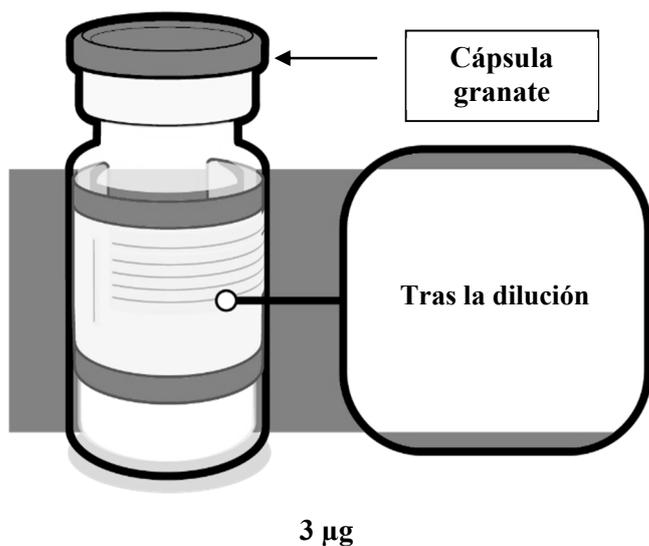
Tamaños del envase: 10 viales

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

##### Instrucciones para la manipulación

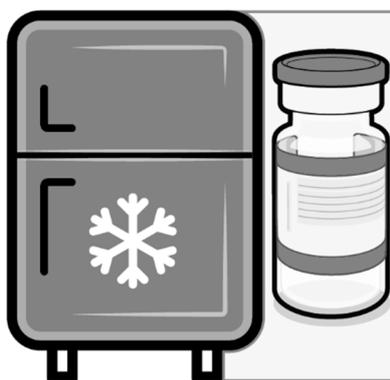
Comirnaty 3 microgramos/dosis debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

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



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

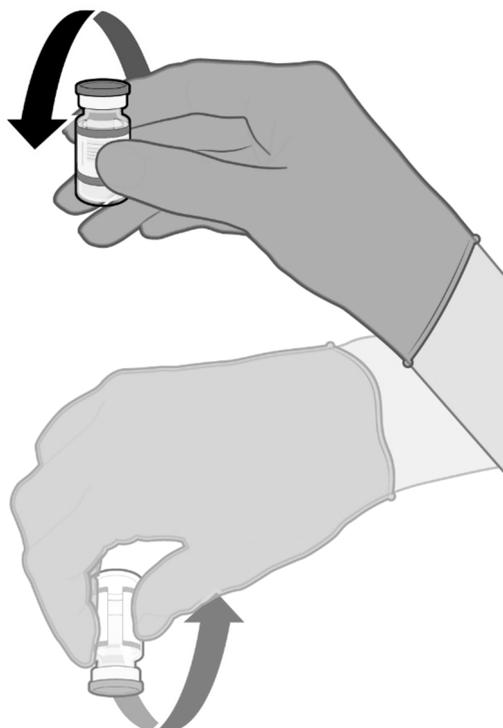
**MANEJO ANTES DEL USO DE COMIRNATY 3 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (LACTANTES Y NIÑOS DE ENTRE 6 MESES Y 4 AÑOS DE EDAD)**



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

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

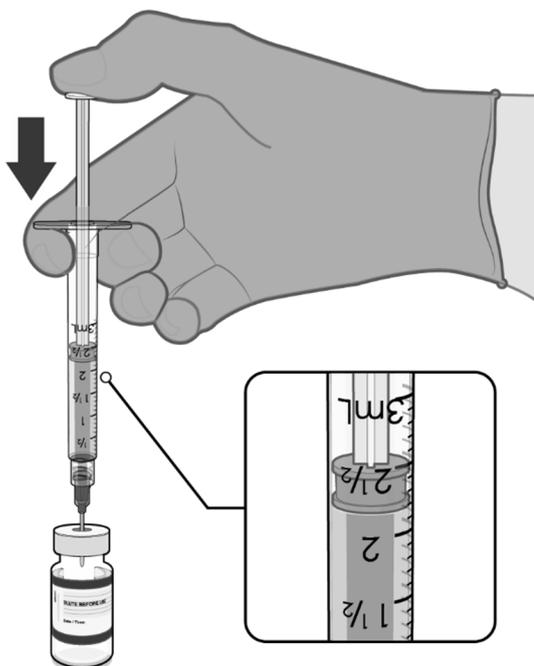
**MEZCLA ANTES DE LA DILUCIÓN DE COMIRNATY 3 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (LACTANTES Y NIÑOS DE ENTRE 6 MESES Y 4 AÑOS DE EDAD)**



**Suavemente 10 veces**

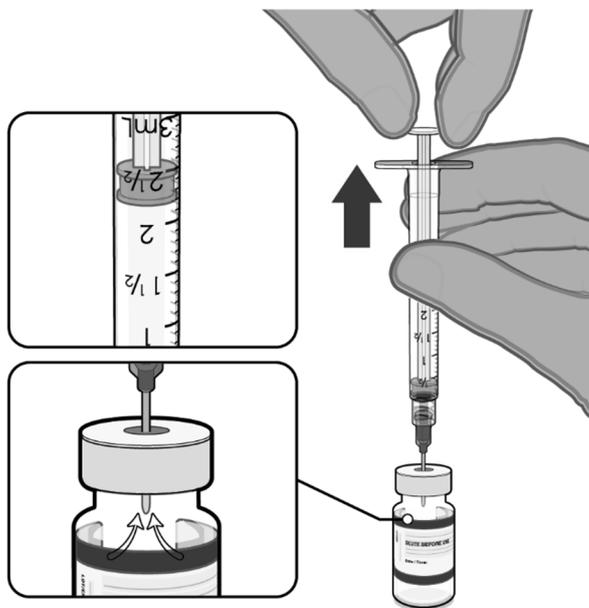
- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.

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



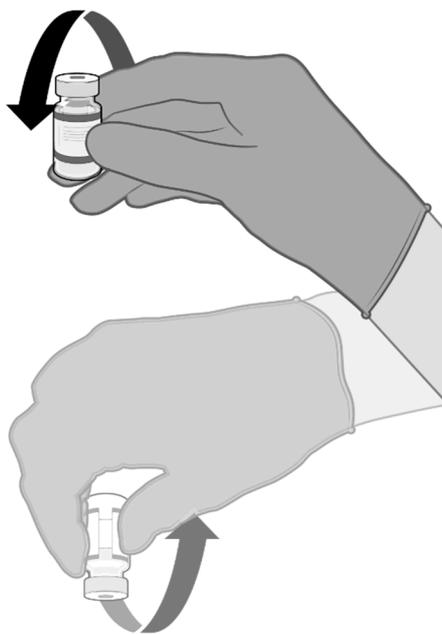
**2,2 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %).**

- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con 2,2 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %), utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.



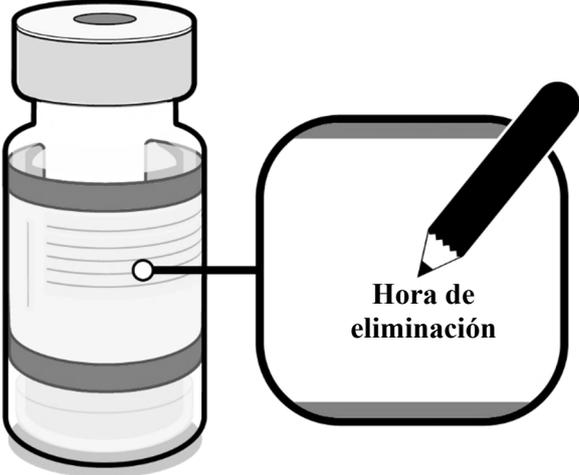
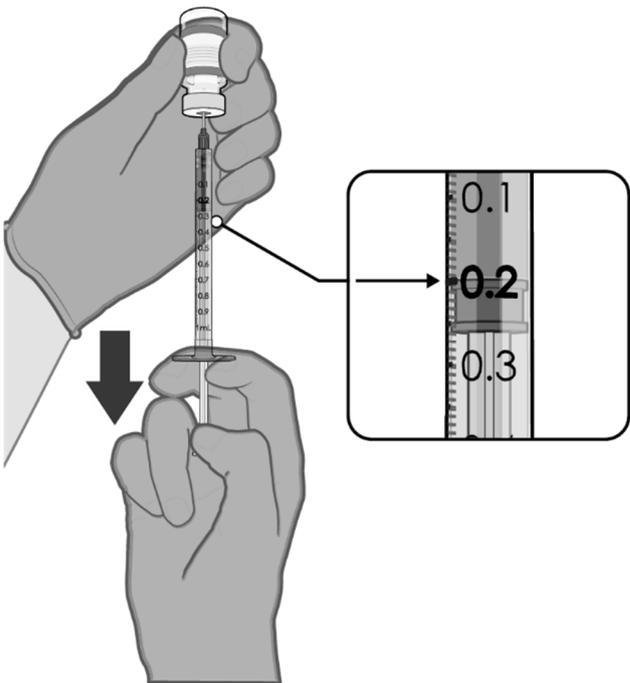
**Tire del émbolo hasta 2,2 ml para extraer aire del vial.**

- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 2,2 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.



**Suavemente 10 veces**

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

 <p><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 a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de 12 horas.</li> <li>• No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.</li> </ul>
<p><b>PREPARACIÓN DE DOSIS INDIVIDUALES DE 0,2 ml DE COMIRNATY 3 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (LACTANTES Y NIÑOS DE ENTRE 6 MESES Y 4 AÑOS DE EDAD)</b></p>	
 <p><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 para los lactantes y los niños de entre 6 meses y 4 años de edad.</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.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1528/010

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

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

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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