

**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 ^a	GMT ^c (IC del 95% ^c)	n ^a	GMT ^b (IC del 95% ^b)	n ^a	GMT ^b (IC del 95% ^b)	GMR ^c (IC del 95% ^c)	GMR ^c (IC del 95% ^c)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Cepa de referencia - NT50 (título) ^d	-	-	286	16.250,1 (14.499,2; 18.212,4)	289	10.415,5 (9366,7; 11.581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
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 ^h	n ⁱ (%) (IC del 95% ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (IC del 95% ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (IC del 95% ^j)	Diferencia ^k (IC del 95% ^l)	Diferencia ^k (IC del 95% ^l)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

**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 ≥ 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 $\geq 4 \times \text{LLOQ}$.

- 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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- 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 ($< \text{mediana}$, $\geq \text{mediana}$) 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 ^a	Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5					
		Entre 12 y 17 años		Entre 18 y 55 años		56 años y mayores	
		n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)
Ómicron BA.4-5 - NT50 (título) ^d	Prevacunación	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mes	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Cepa de referencia - NT50 (título) ^d	Prevacunación	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mes	105	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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- 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 ≥ 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

**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] ≥ 30 kg/m², 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)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	Vacuna de ARNm contra COVID-19 N° = 18.198 casos n1^b Tiempo de vigilancia^c (n2^d)	Placebo N° = 18.325 casos n1^b Tiempo de vigilancia^c (n2^d)	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95%)^e
Todos los participantes	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
De 16 a 64 años	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 años o más	1 0,508 (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

Subgrupo	Vacuna de ARNm contra COVID-19 N ^a = 20.998 casos n1 ^b Tiempo de vigilancia ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21.096 casos n1 ^b Tiempo de vigilancia ^c (n2 ^d)	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95% ^e)
Todos los participantes ^f	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años 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. n_2 = 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

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

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

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

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardíaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno $\leq 93\%$ 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

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*			
	Vacuna de ARNm contra COVID-19 10 mcg/dosis N ^a = 1305 casos n1 ^b Tiempo de vigilancia ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 663 casos n1 ^b Tiempo de vigilancia ^c (n2 ^d)	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95%)
Niños 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.

- a. N = número de participantes en el grupo especificado.
- b. n1 = número de participantes que cumplan 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 periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del periodo de vigilancia.
- d. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

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			
		10 mcg/dosis Entre 5 y 11 años N ^a = 264	30 mcg/dosis Entre 16 y 25 años N ^a = 253	Entre 5 y 11 años/ entre 16 y 25 años	
	Punto temporal ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)	GMT ^c (IC del 95% ^c)	GMR ^d (IC del 95% ^d)	Objetivo de inmunogenicida d puente cumplido ^e (S/N)
Media geométrica del título de anticuerpos neutralizante s del 50% ^f (GMT ^c)	1 mes después de la segunda dosis	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	S
	Punto temporal ^b	n ^g (%) (IC del 95% ^h)	n ^g (%) (IC del 95% ^h)	Diferencia (%) ⁱ (IC del 95% ^j)	Objetivo de inmunogenicida d puente cumplido ^k (S/N)
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizante s del 50% ^f	1 mes después de la segunda dosis	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	S

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

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

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

- 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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. Las GMR y los IC del 95% bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (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 ^a		
	1 mes después de la dosis de refuerzo (n ^b = 67)	1 mes después de la segunda dosis (n ^b = 96)	1 mes después de la dosis de refuerzo/ 1 mes después de la segunda dosis
Ensayo	GMT ^c (IC del 95% ^c)	GMT ^c (IC del 95% ^c)	GMR ^d (IC del 95% ^d)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)	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-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

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

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

Colesterol

Trometamina

~~Clorhidrato de~~ trometamina **clorhidrato**

Sacarosa

Agua para **inyectables inyección**

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 validezVial sin abrirVial 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 ~~vidrio de borosilicato tipo I transparente e incoloro con un volumen de llenado nominal de 2 mL.~~

Según lo aprobado en el registro sanitario

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

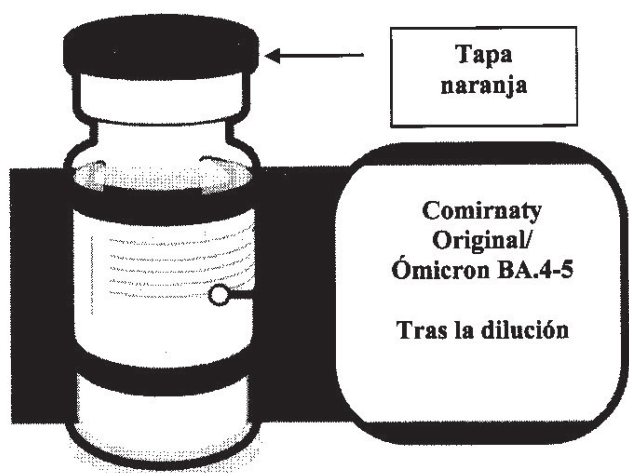
Instrucciones para la manipulación

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**

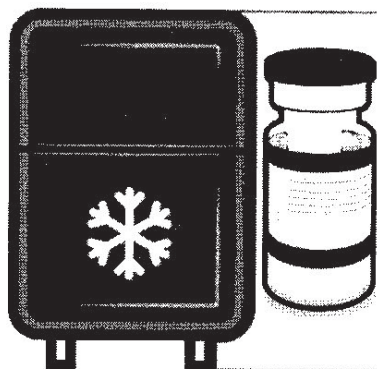
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**

**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>Tapa naranja</p> <p>Comirnaty Original/ Ómicron BA.4-5</p> <p>Tras la dilución</p> <p>5/5 mcg</p>	<ul style="list-style-type: none">• 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.• Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte folleto de dicha formulación.
---	--

**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)**

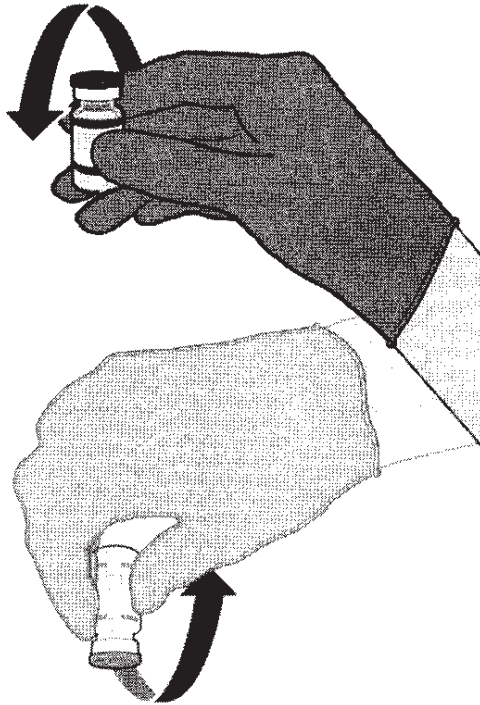


**Conservar durante
un máximo de
10 semanas a entre
2 °C y 8 °C.**

- 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)**

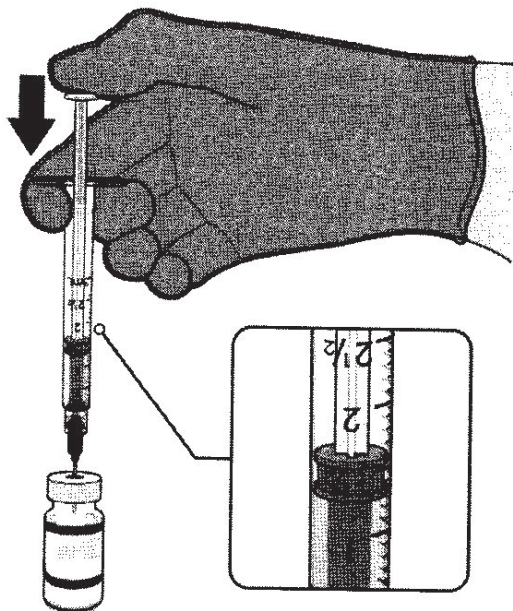


Suavemente 10 veces

- 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)**

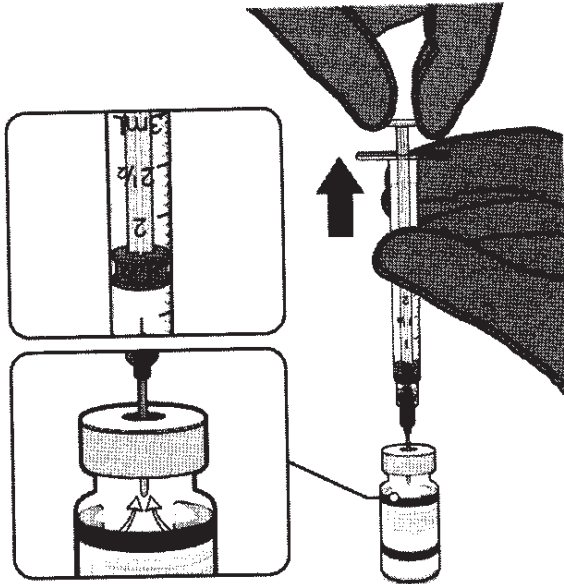
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**



**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.

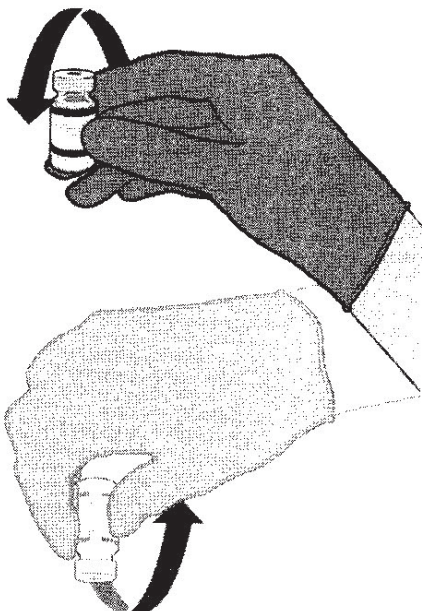
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 5/5 µg/dosis**



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

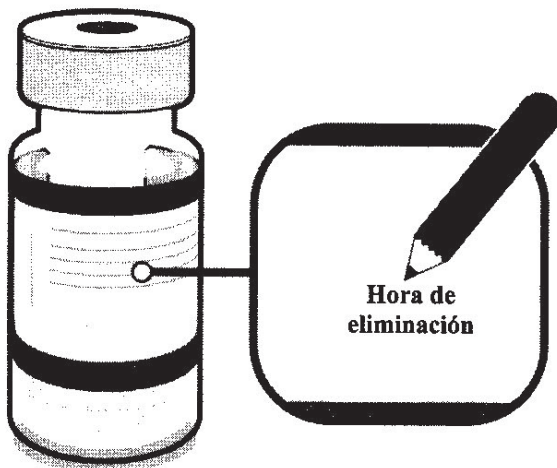
- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 1,3 mL de aire a la jeringa del diluyente vacía.

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



Suavemente 10 veces

- Invierta suavemente la suspensión diluida diez veces. No la agite.
- 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.

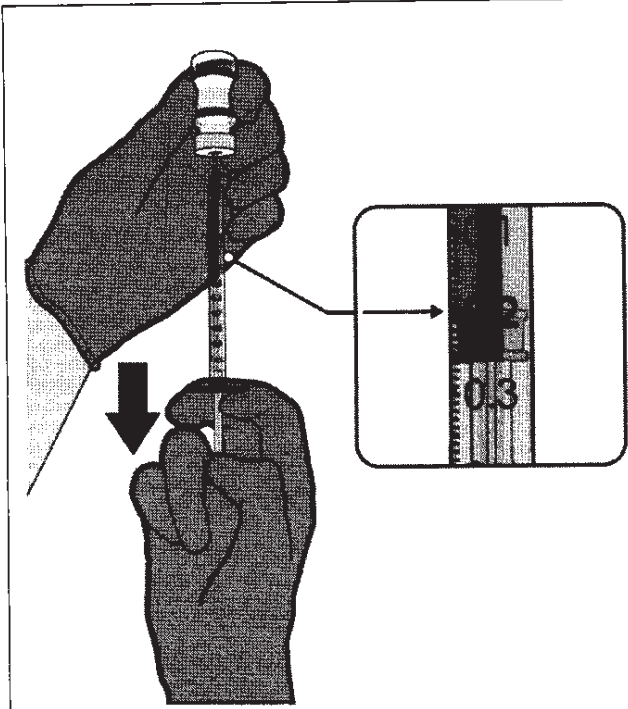


**Anote la fecha y la hora apropiadas.
Se debe usar en las 12 horas siguientes a la dilución.**

- Los viales diluidos se deben marcar con la fecha y hora apropiadas.
- Tras la dilución, los viales se deben conservar entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de 12 horas.
- No congele ni agite la suspensión diluida. Si está refrigerada, deje que la suspensión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

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)

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



El diagrama ilustra el proceso de extracción de la vacuna. A la izquierda, una mano sostiene un vial y la otra una jeringa, extrayendo el líquido. Una flecha indica la dirección de extracción. A la derecha, un recuadro ampliado muestra la escala de la jeringa, con una marca específica etiquetada como '0,3'.

0,2 mL de vacuna diluida

- Tras la dilución, el vial contiene 2,6 mL a partir de los cuales se pueden extraer 10 dosis de 0,2 mL.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga 0,2 mL de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 para los niños entre 5 y 11 años.

Para extraer 10 dosis de un mismo vial se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo.

Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer 10 dosis de un mismo vial.

- Cada dosis debe contener 0,2 mL de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,2 mL, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.

Eliminación

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**