

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN
3 µg/dosis
(vacuna pediátrica SARS-CoV-2 ARNm
Tozinamerán)
3 µg/dosis**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

COMIRNATY Concentrado para Suspensión para Inyección 3 µg/dosis (vacuna pediátrica SARS-CoV-2 ARNm tozinamerán)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Este medicamento es un vial multidosis con una tapa 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 µg de tozinamerán, una vacuna de ARNm contra COVID-19 (encapsulado en nanopartículas lipídicas).

El tozinamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelarar 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 suspensión para inyección (concentrado estéril).

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

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Comirnaty concentrado para suspensión para inyección 3 µg/dosis está indicado para la inmunización activa para prevenir **la enfermedad por coronavirus 2019** (COVID-19) causada por el **virus** SARS-CoV-2, en **personas de** 6 meses **a** 4 años de edad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis**

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administraciónPosología

Lactantes y niños entre 6 meses y 4 años sin antecedentes de haber completado una serie primaria de vacunación contra la COVID-19 o de infección previa por el SARS-CoV-2

Comirnaty 3 µg/dosis se administra por vía intramuscular tras la dilución en una serie 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 entre sus dosis de la serie primaria, deberá completar la serie primaria con el mismo nivel de dosis de 3 µg.

Lactantes y niños entre 6 meses y 4 años con antecedentes de haber completado una serie primaria de vacunación contra la COVID-19 o de infección previa por el SARS-CoV-2

Comirnaty 3 µg/dosis se administra por vía intramuscular tras la dilución como dosis única de 0,2 mL para los lactantes y los niños entre 6 meses y 4 años.

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

Personas gravemente inmunocomprometidas entre 6 meses y 4 años

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

Intercambiabilidad

La serie primaria puede consistir en Comirnaty, Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 o Comirnaty Ómicron XBB.1.5 (o una combinación), sin superar el número total de dosis necesarias como serie primaria. La serie primaria solo se debe administrar una vez.

No se ha establecido la intercambiabilidad de Comirnaty con vacunas contra COVID-19 de otros fabricantes.

Población pediátrica

Se dispone de formulaciones pediátricas para los niños entre 5 y 11 años. Para ver información detallada, consultar el folleto de otras formulaciones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis**

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

Forma de administración

Comirnaty 3 µg/dosis concentrado para suspensión para inyección se debe administrar por vía intramuscular tras la dilución (ver sección 6.6).

Tras la dilución, los viales de Comirnaty 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 entre 6 y menos de 12 meses, 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 empleoTrazabilidad

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis**Recomendaciones generalesHipersensibilidad y anafilaxia

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

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

Miocarditis y pericarditis

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

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

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

Reacciones relacionadas con ansiedad

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

Enfermedad concomitante

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis***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 vacunación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Comirnaty 3 µg/dosis concentrado para suspensión para inyección no está indicado en personas mayores de 5 años.

Para información detallada sobre el uso en personas mayores de 5 años, consultar el folleto de otras formulaciones.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis****4.8 Reacciones adversas**Resumen del perfil de seguridadLactantes entre 6 y 23 meses: después de 3 dosis

En un análisis del estudio 3 (fase 2/3), 1776 lactantes (1178 recibieron Comirnaty 3 µg y 598 recibieron un placebo) tenían entre 6 y 23 meses. Según los datos del periodo de seguimiento controlado con placebo y ciego hasta la fecha de corte de los datos de 29 de abril de 2022, 570 lactantes entre 6 y 23 meses que recibieron una serie primaria de 3 dosis (386 recibieron Comirnaty 3 µg 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 entre 6 y 23 meses que recibieron alguna dosis de la serie 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 entre 2 y 4 años: después de 3 dosis

En un análisis del estudio 3 (fase 2/3), 2750 niños (1835 recibieron Comirnaty 3 µg y 915 recibieron un placebo) tenían entre 2 y 4 años. Según los datos del periodo de seguimiento controlado con placebo y ciego hasta la fecha de corte de los datos de 29 de abril de 2022, 886 niños entre 2 y 4 años que recibieron una serie primaria de 3 dosis (606 recibieron Comirnaty 3 µg 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 entre 2 y 4 años que recibieron alguna dosis de la serie primaria fueron dolor en el lugar de inyección y fatiga (>40%), enrojecimiento en el lugar de inyección y fiebre (>10%).

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis***Niños entre 5 y 11 años (es decir, entre 5 y menos de 12 años): después de la dosis de refuerzo*

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

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

Adolescentes entre 12 y 15 años: después de 2 dosis

En un análisis de seguimiento de seguridad a largo plazo en el estudio 2, 2260 adolescentes (1131 que recibieron Comirnaty y 1129 que recibieron el placebo) tenían entre 12 y 15 años. De ellos, 1559 adolescentes (786 que recibieron Comirnaty y 773 que recibieron el placebo) han sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis. La evaluación de la seguridad en el estudio 2 está en curso.

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

Participantes de 16 años y mayores: después de 2 dosis

En el estudio 2, un total de 22.026 participantes de 16 años y mayores recibieron al menos 1 dosis de Comirnaty 30 µg y un total de 22.021 participantes de 16 años y mayores recibieron un placebo (incluidos 138 y 145 adolescentes de 16 y 17 años en los grupos de la vacuna y del placebo, respectivamente). Un total de 20.519 participantes de 16 años y mayores recibieron 2 dosis de Comirnaty.

En el momento del análisis del estudio 2 con fecha de corte de los datos de 13 de marzo de 2021 para el periodo de seguimiento controlado con placebo y ciego hasta la fecha de apertura del ciego del tratamiento de los participantes, un total de 25.651 (58,2%) participantes (13.031 que recibieron Comirnaty y 12.620 que recibieron el placebo) de 16 años y mayores habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 4 meses después de la segunda dosis. Esto incluía un total de 15.111 participantes (7704 que recibieron Comirnaty y 7407 que recibieron el placebo) entre 16 y 55 años y un total de 10.540 participantes (5327 que recibieron Comirnaty y 5213 que recibieron el placebo) de 56 años y mayores.

Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 16 años y mayores que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de inyección (>80%), fatiga (>60%), cefalea (>50%), mialgia (>40%),

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis**

escalofríos (>30%), artralgia (>20%) y fiebre e hinchazón en el lugar de inyección (>10%), y generalmente fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en un plazo de pocos días después de la vacunación. Una edad mayor se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactogenicidad.

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

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

Un subgrupo de los participantes de 306 adultos entre 18 y 55 años en la fase 2/3 del estudio 2 que completaron la serie original de 2 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty aproximadamente 6 meses (intervalo entre 4,8 y 8,0 meses) después de recibir la segunda dosis. En general, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo presentaron una mediana de tiempo de seguimiento de 8,3 meses (intervalo entre 1,1 y 8,5 meses) y 301 participantes habían sido objeto de seguimiento durante ≥ 6 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte de los datos (22 de noviembre de 2021).

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

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

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

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

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos y en la experiencia postautorización en personas de 6 meses y mayores

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis

muy frecuentes ($\geq 1/10$),
frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$),
raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$),
muy raras ($< 1/10.000$),
frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos clínicos y en la experiencia postautorización de Comirnaty en personas de 6 meses y mayores

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis

Trastornos del aparato reproductor y de la mama						Sangrado menstrual abundante ^l
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de inyección, dolor a la palpación en el lugar de inyección ^k , fatiga, escalofríos, fiebre ^f , hinchazón en el lugar de inyección	Enrojecimiento en el lugar de inyección ^h	Astenia, malestar general, prurito en el lugar de inyección			Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna ^d , hinchazón facial ^g

- En participantes de 5 años y mayores, se notificó una frecuencia más alta de linfadenopatía después de una dosis de refuerzo ($\leq 2,8\%$) que después de dosis primarias ($\leq 0,9\%$) de la vacuna.
- La categoría de frecuencia para 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 contra COVID-19 notificaron parálisis facial periférica aguda (o parálisis). La aparición de parálisis facial tuvo lugar el día 37 después de la primera dosis (el participante no recibió la segunda dosis) y los días 3, 9 y 48 después de la segunda dosis. No se notificaron casos de parálisis facial periférica aguda (o parálisis) en el grupo del placebo.
- 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 entre 6 meses y 11 años.
- La categoría de frecuencia para el exantema fue frecuentes en los participantes entre 6 y 23 meses.
- La categoría de frecuencia para la disminución del apetito fue muy frecuentes en los participantes entre 6 y 23 meses.
- La irritabilidad, el dolor a la palpación en el lugar de inyección y la somnolencia corresponden a participantes entre 6 y 23 meses.
- La mayoría de los casos no parecían ser graves y eran de carácter temporal.

Descripción de algunas reacciones adversasMiocarditis y pericarditis

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis**

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación e incluir el número de lote si se dispone de él.

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

Mecanismo de acción

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis**Eficacia

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).

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 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,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis

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)

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^a = 18.198 casos n1^b Tiempo de vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a = 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.

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- Tiempo de vigilancia total en 1000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis

- 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 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 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

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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis**

- * Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.
- N = número de participantes en el grupo especificado.
 - n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
 - Tiempo de vigilancia total en 1000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
 - n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
 - El intervalo de confianza (IC) del 95% bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
 - Se incluyen los casos confirmados en participantes 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 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 contra COVID-19 como en el grupo del placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis

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 Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas 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 ^e (21.649)	21 6,404 ^e (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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis**

- g. Tiempo de vigilancia total en 1000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

Eficacia e inmunogenicidad en adolescentes 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,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis

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.

En la tabla 5 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 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 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 µg/dosis N^a = 1305 casos n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	Placebo N^a = 663 casos n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	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.

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- Tiempo de vigilancia total en 1000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del periodo de vigilancia.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis**

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 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 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis

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 entre 5 y 11 años (estudio 3) y participantes entre 16 y 25 años (estudio 2) – Participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la segunda dosis – Subgrupo de inmunogenicidad puente – Fase 2/3 – Población evaluable en cuanto a la inmunogenicidad

		Vacuna de ARNm contra COVID-19		Entre 5 y 11 años/ entre 16 y 25 años	
		10 µg/dosis Entre 5 y 11 años N ^a = 264	30 µg/dosis Entre 16 y 25 años N ^a = 253		
	Punto temporal ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)	GMT ^c (IC del 95% ^c)	GMR ^d (IC del 95% ^d)	Objetivo de 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 3 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 $\geq 4 \times$ LLOQ.

- a. N = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis antes de la vacunación y 1 mes después de la segunda dosis. Estos valores también son los denominadores utilizados en los cálculos del porcentaje de las tasas de respuesta serológica.
- b. Momento especificado en el protocolo para la extracción de muestras de sangre.
- c. Las GMT y los IC del 95% bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la t de Student). Los resultados del análisis inferiores al LLOQ se definieron en $0,5 \times$ LLOQ.
- d. Las GMR y los IC del 95% bilaterales se calcularon potenciando la media de la diferencia de los logaritmos de los títulos (entre 5 y 11 años menos entre 16 y 25 años) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la t de Student).
- e. Se declara inmunogenicidad puente basada en la GMT si el límite inferior del IC del 95% bilateral de la GMR es superior a 0,67 y la estimación puntual de la GMR es $\geq 0,8$.
- f. El NT50 contra el SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50% del virus está neutralizado.
- g. n = número de participantes con respuesta serológica basada en el NT50 1 mes después de la segunda dosis.
- h. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
- i. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (entre 5 y 11 años menos entre 16 y 25 años).
- j. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
- k. Se declara inmunogenicidad puente basada en la tasa de respuesta serológica si el límite inferior del IC del 95% bilateral para la diferencia en la respuesta serológica es superior a $-10,0\%$.

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

Se administró una dosis de refuerzo de Comirnaty a 401 participantes seleccionados aleatoriamente en el estudio 3. La eficacia de una dosis de refuerzo en niños entre 5 y 11 años se deduce a partir de la inmunogenicidad. La inmunogenicidad en este caso se evaluó mediante el NT50 contra la cepa de referencia del SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Los análisis del NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con los valores antes de la dosis de refuerzo demostraron un aumento sustancial de las GMT en niños entre 5 y 11 años que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la segunda dosis y de la dosis de refuerzo. Este análisis se resume en la tabla 7.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis

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 – 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) GMT ^c (IC del 95% ^c)	1 mes después de la segunda dosis (n ^b = 96) GMT ^c (IC del 95% ^c)	1 mes después de la dosis de refuerzo/ 1 mes después de la segunda dosis GMR ^d (IC del 95% ^d)
Ensayo			
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (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).

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

El análisis de la eficacia del estudio 3 se realizó en la población combinada de participantes entre 6 meses y 4 años basado en casos confirmados entre 873 participantes en el grupo de la vacuna de ARNm contra 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 ciego cuando la variante ómicron del SARS-CoV-2 (BA.2) 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 entre 6 meses y 4 años se presentan en la tabla 8.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis

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

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*			
Subgrupo	Vacuna de ARNm contra COVID-19 3 µg/dosis N ^a = 873 casos n1 ^b Tiempo de vigilancia ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 381 casos n1 ^b Tiempo de vigilancia ^c (n2 ^d)	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95% ^e)
De 6 meses a 4 años ^e	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: TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

* 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.

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- Tiempo de vigilancia total en 1000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la tercera dosis hasta el final del periodo de vigilancia.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- 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 contra COVID-19 y 4

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis**

con el placebo) entre los participantes entre 6 meses y 4 años. Entre los participantes entre 6 y 23 meses, se cumplieron los criterios de COVID-19 grave en 3 casos (2 con la vacuna de ARNm contra 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 entre 6 y 23 meses y 143 participantes del estudio 3 entre 2 y 4 años 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) contra el SARS-CoV-2 entre un subgrupo de inmunogenicidad de participantes de fase 2/3 entre 6 y 23 meses y entre 2 y 4 años del estudio 3 1 mes después de la serie primaria de tres dosis y un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes de fase 2/3 del estudio 2 entre 16 y 25 años 1 mes después de la serie primaria de dos dosis, utilizando un ensayo de microneutralización contra 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 contra el 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 entre 6 y 23 meses y entre 2 y 4 años y hasta 1 mes después de la segunda dosis en participantes entre 16 y 25 años. 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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis

Tabla 9. 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 – Subgrupo de inmunogenicidad puente – Participantes entre 6 meses y 4 años (estudio 3) 1 mes después de la tercera dosis y participantes entre 16 y 25 años (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

GMT (NT50) contra el SARS-CoV-2 1 mes después de la serie de vacunación							
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título) ^c							
Edad	N ^a	GMT ^b (IC del 95% ^b) (1 mes después de la tercera dosis)	Edad	N ^a	GMT ^b (IC del 95% ^b) (1 mes después de la segunda dosis)	Edad	GMR ^{c,d} (IC del 95%)
De 2 a 4 años	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	De 16 a 25 años	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	De 2 a 4 años/De 16 a 25 años	1,30 (1,13; 1,50)
De 6 a 23 meses	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	De 16 a 25 años	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	De 6 a 23 meses/ De 16 a 25 años	1,19 (1,00; 1,42)
Diferencia en los porcentajes de participantes con respuesta serológica 1 mes después de la serie de vacunación							
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - NT50 (título) ^c							
Edad	N ^a	n ^f (%) (IC del 95% ^g) (1 mes después de la tercera dosis)	Edad	N ^a	n ^f (%) (IC del 95% ^g) (1 mes después de la segunda dosis)	Edad	Porcentaje de diferencia en las tasas de respuesta serológica ^h (IC del 95% ^{i,j})
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/ De 16 a 25 años	1,2 (3,4; 4,2)

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); TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis**

SARS-CoV-2; NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

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

- a. N = número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis 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.
- b. 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.
- c. 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 entre 16 y 25 años) y el IC correspondiente (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).
- d. 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 $\geq 0,8$.
- e. 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.
- 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 entre 16 y 25 años).
- 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis****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 contra el SARS-CoV-2 en las madres desde antes del apareamiento hasta el final del estudio el día 21 después del parto, así como en los fetos y las crías. No se observaron efectos relacionados con la vacuna en la fertilidad femenina, la gestación ni el desarrollo embrionario o de las crías. No se dispone de datos de Comirnaty en relación con la transferencia placentaria de la vacuna o la excreción de la vacuna en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

((4-hidroxi-butil)azanodiol)bis(hexano-6,1-diol)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

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

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

Colesterol

Trometamina

Trometamina clorhidrato

Sacarosa

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis**

Agua para inyección

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

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 10 viales de la vacuna se pueden descongelar entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis**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 $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $2\text{ }^{\circ}\text{C}$, y dentro del periodo de validez de 10 semanas entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas entre $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 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 entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

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 consta de un vial de

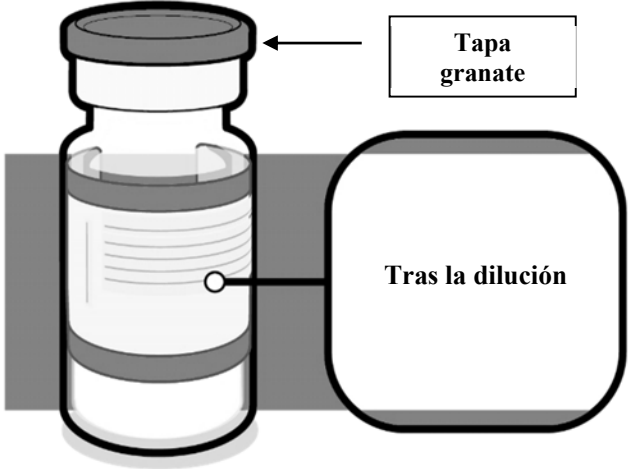
Según lo aprobado en el registro sanitario.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulacionesInstrucciones para la manipulación

Comirnaty debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la suspensión preparada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosisVERIFICACIÓN DEL VIAL DE COMIRNATY 3 µg/DOSIS CONCENTRADO PARA
SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN (LACTANTES Y NIÑOS ENTRE 6 MESES Y 4 AÑOS)

 <p data-bbox="663 607 852 685">Tapa granate</p> <p data-bbox="657 846 845 880">Tras la dilución</p> <p data-bbox="560 1077 616 1111">3 µg</p>	<ul data-bbox="970 562 1390 853" style="list-style-type: none">• Compruebe que el vial tiene una tapa de plástico de color granate y que el nombre del producto es Comirnaty 3 µg/dosis concentrado para suspensión para inyección.• Si el vial tiene otro nombre del producto en la etiqueta, consulte el folleto de dicha formulación.
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

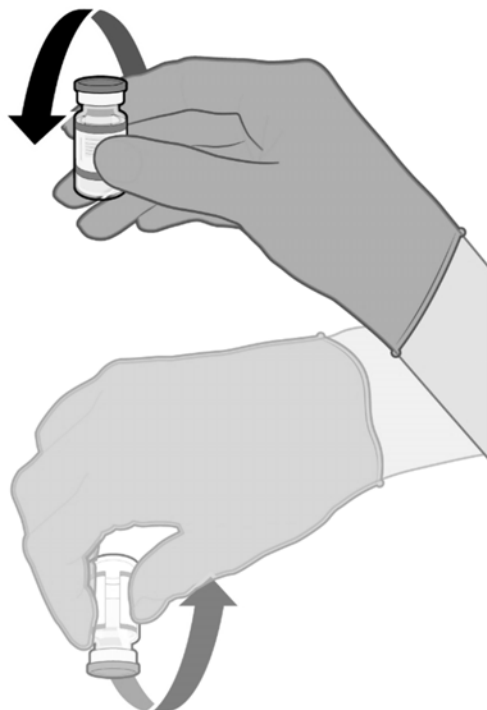
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis**MANEJO ANTES DEL USO DE COMIRNATY 3 µg/DOSIS CONCENTRADO PARA
SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN (LACTANTES Y NIÑOS ENTRE 6 MESES Y 4 AÑOS)**

Conservar durante
un máximo de
10 semanas 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 2 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

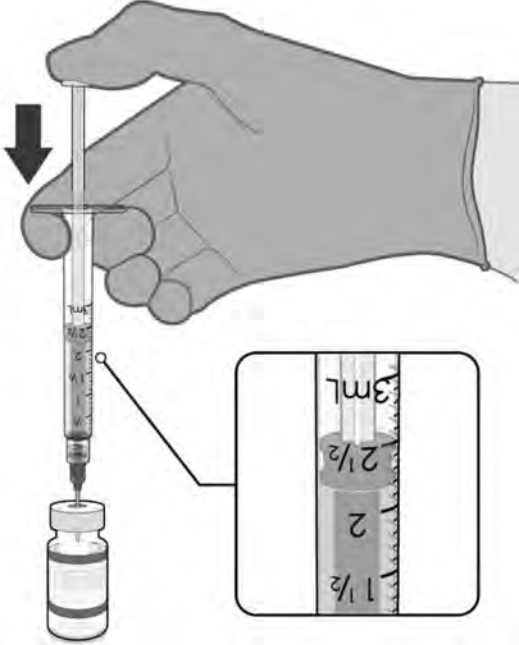
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis**MEZCLA ANTES DE LA DILUCIÓN DE COMIRNATY 3 µg/DOSIS CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN (LACTANTES Y NIÑOS ENTRE 6 MESES Y 4 AÑOS)**

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 3 µg/DOSIS CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN (LACTANTES Y NIÑOS ENTRE 6 MESES Y 4 AÑOS)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

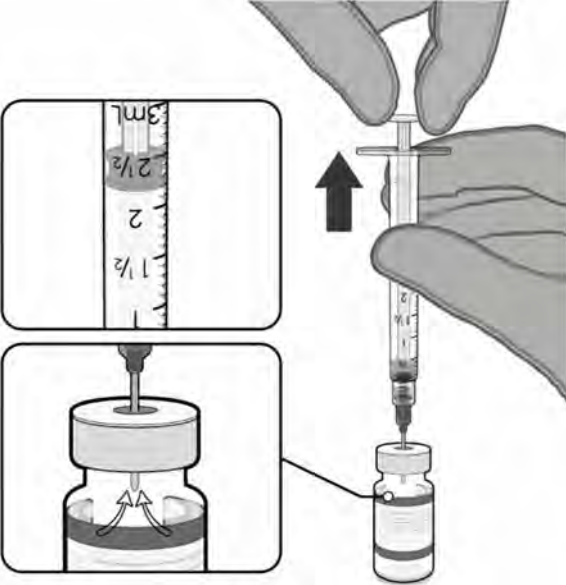
COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis

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.

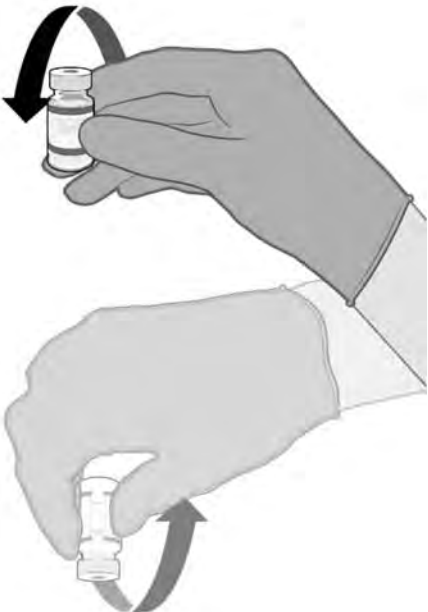
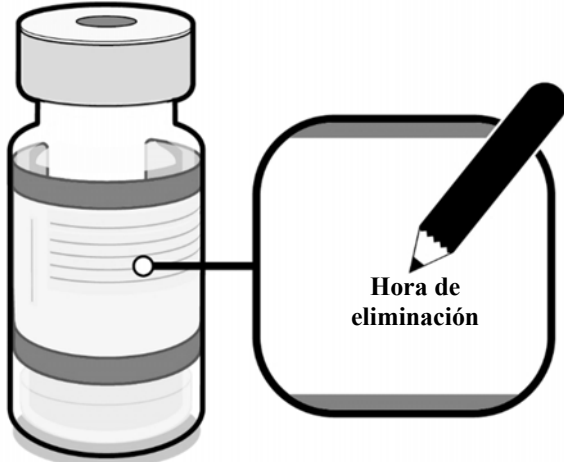
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis

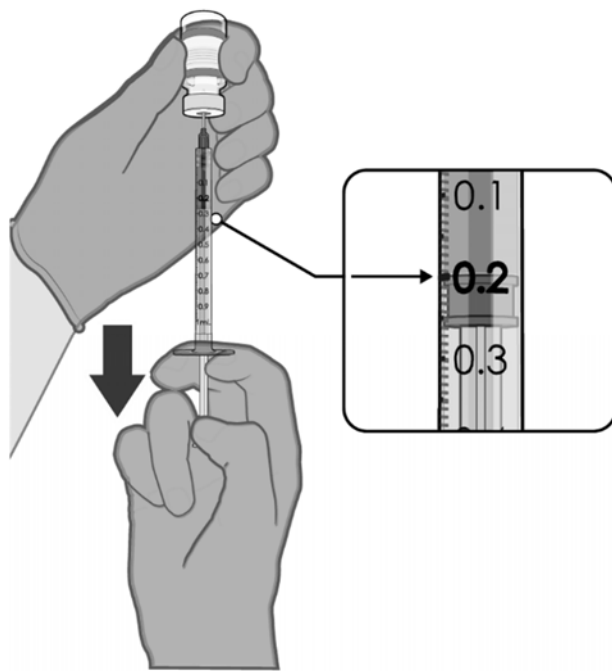
 <p>Tire del émbolo hasta 2,2 mL para extraer aire del vial.</p>	<ul style="list-style-type: none">• Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 2,2 mL de aire a la jeringa del diluyente vacía.
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis

 <p>Suavemente 10 veces</p>	<ul style="list-style-type: none">• 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.
 <p>Hora de eliminación</p> <p>Anote la fecha y la hora apropiadas. Se debe usar en las 12 horas siguientes a la dilución.</p>	<ul style="list-style-type: none">• 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis**PREPARACIÓN DE DOSIS INDIVIDUALES DE 0,2 mL DE COMIRNATY 3 µg/DOSIS
CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN (LACTANTES Y NIÑOS
ENTRE 6 MESES Y 4 AÑOS)**

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 para los lactantes y los niños entre 6 meses y 4 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**COMIRNATY CONCENTRADO PARA SUSPENSIÓN PARA
INYECCIÓN 3 µg/dosis**

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