



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-10174-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 29 de Diciembre de 2022

Referencia: 1-0047-2002-000769-22-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-2002-000769-22-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.U. representada por MONTE VERDE S.A. solicita se autorice, en el contexto de la Pandemia COVID-19, la inscripción condicional en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración, importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto SPIKEVAX BIVALENTE- ORIGINAL/OMICRON BA.4/BA.5. / VACUNA BIVALENTE DE ARNm CONTRA COVID-19, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto en el Anexo I- Ítem 5 de la Disposición ANMAT Nro. 705/05 que prevé el registro de vacunas de interés sanitario en emergencias.

Que el Anexo antes citado establece que para el caso de emergencias o cuando las condiciones sanitarias hagan necesaria la disponibilidad de vacunas en desarrollo o de reducida disponibilidad de datos de seguridad y eficacia, la autoridad regulatoria establecerá un procedimiento que permita evaluar las condiciones de riesgo beneficio para la disponibilidad del biológico en el marco de la estrategia que fije el país.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que la nueva especialidad medicinal cuya inscripción en el REM se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto

sustentar el otorgamiento de una inscripción y autorización condicional a los fines de su uso del producto para la indicación solicitada.

Que, asimismo el área interviniente, sugiere las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea VENTA BAJO RECETA, 2) que en atención a que se trata de una autorización condicional de una vacuna deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgos autorizado por esta Administración Nacional al momento de presentar la solicitud de autorización efectiva de comercialización, a los fines de que pueda realizarse un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones correspondientes ante el INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, los proyectos de los rótulos, prospectos y la información para el paciente se consideran aceptables, y el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que los datos identificatorios característicos del producto a ser transcritos en el Certificado han sido convalidados por el área técnica precedentemente citada.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico corresponde incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM condicional a los fines de su uso de la especialidad medicinal solicitada

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.U. representada por MONTE VERDE S.A. en el contexto de Pandemia COVID 19, la inscripción condicional en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial SPIKEVAX BIVALENTE-ORIGINAL/ OMICRON BA.4/BA.5. y nombre genérico VACUNA BIVALENTE DE ARNm CONTRA COVID-19, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2. VAC, será comercializada en la

República Argentina por MONTE VERDE S.A. de acuerdo con los datos identificatorios característicos del producto incluidos en el Certificado de inscripción.

ARTÍCULO 2º.- En virtud de tratarse de una autorización condicional, la vigencia del Certificado será de 1 (UN) año a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Autorícense los textos de los proyectos rótulos, prospectos e información para el paciente que constan como IF-2022-139591630-APN-DECBR#ANMAT; IF-2022-139592798-APN-DECBR#ANMAT e IF-2022-139593793-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar a esta Administración Nacional la autorización efectiva de comercialización notificando fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente.

ARTÍCULO 6º.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización efectiva de comercialización citada en el artículo precedente, el titular deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgo autorizado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 7º.- Establécese que el titular deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 8º.- Hágase saber que el titular que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTÍCULO 9º.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTÍCULO 10º.- Hágase saber al titular que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 11º. – Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

ARTÍCULO 12º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 13º.- Regístrese. Inscribese el producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente 1-0047-2002-000769-22-8

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.12.29 10:16:36 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Spikevax® bivalente
Original / Omicron BA.4/BA.5
elasomerán /davesomerán
Vacuna bivalente de ARNm contra COVID-19
0.1 mg/ml
Uso Intramuscular
Suspensión inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Española/ Estadounidense

Este folleto contiene información para ayudarle a entender los riesgos y beneficios de recibir Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 que usted o su hijo pueden recibir contra COVID-19. Hable con el profesional de la salud si tiene preguntas.

Puede que esta vacuna no proteja a todas las personas.

¿QUÉ ES SPIKEVAX Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

La vacuna Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 ha demostrado que previene el COVID-19 proporcionando una mejor protección contra el COVID-19 causado por la variante Omicron del SARS-CoV-2.

Actualmente se desconoce la duración de la protección contra el COVID-19.

Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 se utiliza para proporcionar:

- una dosis única de refuerzo a personas de 6 años o más, al menos 2 meses después de completar la vacunación primaria con cualquier vacuna contra el COVID-19 monovalente autorizada o aprobada; o
- una dosis única de refuerzo a personas de 6 años o más, al menos 2 meses después de recibir la dosis de refuerzo más reciente con cualquier vacuna contra el COVID-19 monovalente autorizada o aprobada.

LO QUE DEBE SABER ANTES DE QUE USTED O SU HIJO RECIBA ESTA VACUNA

¿QUÉ ES EL COVID-19?

La enfermedad del COVID-19 es causada por un coronavirus llamado SARS-CoV-2. Este tipo de coronavirus no se ha visto antes. Usted puede contraer COVID-19 a través del contacto con otra persona que tenga el virus. Es una enfermedad predominantemente respiratoria que puede afectar otros órganos. Las personas con COVID-19 han reportado una amplia gama de síntomas, desde síntomas leves hasta una enfermedad grave. Los síntomas pueden aparecer de 2 a 14 días después de la exposición al virus.

Los síntomas pueden incluir: fiebre o escalofríos, tos, dificultad para respirar, fatiga, dolores musculares o corporales, dolor de cabeza, pérdida reciente del gusto o del olfato, dolor de garganta, congestión o secreción nasal, náuseas o vómitos, y diarrea.

¿QUÉ DEBE MENCIONARLE AL PROFESIONAL DE LA SALUD ANTES DE QUE USTED O SU HIJO RECIBA UNA DE ESTAS VACUNAS?

Informe al profesional de la salud sobre todas sus condiciones médicas o las de su hijo, incluyendo si usted o su hijo:

- tiene alguna alergia
- ha tenido miocarditis (inflamación del músculo cardíaco) o pericarditis (inflamación del revestimiento exterior del corazón)
- tiene fiebre
- tiene un trastorno hemorrágico o está tomando un anticoagulante

- está inmunocomprometido o está tomando un medicamento que afecta a su sistema inmunitario o al de su hijo
- está embarazada o planea quedar embarazada
- está amamantando
- ha recibido otra vacuna contra COVID-19
- se ha desmayado alguna vez en relación con una inyección

¿QUIÉN NO DEBE RECIBIR SPIKEVAX?

Usted o su hijo no debe recibir ninguna de estas vacunas si usted o su hijo:

- tuvo una reacción alérgica grave después de una dosis anterior de SPIKEVAX (vacuna de ARNm contra el COVID-19)
- tuvo una reacción alérgica grave a cualquier ingrediente de esta vacuna

¿CUÁLES SON LOS INGREDIENTES DE ESTAS VACUNAS?

Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 incluye los siguientes ingredientes: SM-102, colesterol, 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipoli(etilenglicol)-2000 (PEG2000 DMG), trometamol, clorhidrato de trometamol, ácido acético, acetato sódico trihidrato, sacarosa, agua para inyectables.

¿CÓMO SE ADMINISTRAN ESTAS VACUNAS?

Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 se le administrarán a usted o a su hijo en forma de inyección en el músculo.

Dosis de refuerzo:

Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 se administra como una dosis única de refuerzo al menos 2 meses después de:

- la finalización de un esquema principal de vacunación con cualquier vacuna contra el COVID-19 monovalente autorizada o aprobada; o
- recibir la dosis de refuerzo más reciente con cualquier vacuna contra el COVID-19 monovalente autorizada o aprobada.

¿CUÁLES SON LOS RIESGOS DE ESTAS VACUNAS?

Existe una remota posibilidad de que estas vacunas puedan causar una reacción alérgica grave. Una reacción alérgica grave suele producirse entre unos minutos y una hora después de recibir una dosis. Por esta razón, el proveedor de la vacuna puede pedirle a usted o a su hijo que permanezca en el lugar donde usted o su hijo recibió la vacuna para vigilarle después de la vacunación. Los signos de una reacción alérgica grave pueden incluir:

- Dificultad para respirar
- Hinchazón de la cara y la garganta
- Latidos rápidos del corazón
- Una fuerte erupción en todo el cuerpo
- Mareos y debilidad

En algunas personas que han recibido SPIKEVAX (vacuna de ARNm contra el COVID-19) se ha producido miocarditis (inflamación del músculo cardíaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento exterior del corazón), más comúnmente en hombres adultos menores de 40 años que en mujeres y hombres mayores. En la mayoría de estas personas, los síntomas comenzaron a los pocos días de recibir la segunda dosis de la vacuna. La probabilidad de que esto ocurra es muy baja. Debe buscar atención médica de inmediato si usted o su hijo tiene alguno de los siguientes síntomas después de recibir la vacuna:

- Dolor en el pecho
- Dificultad para Respirar
- Sensación de tener el corazón acelerado, agitado o palpitante

Los efectos secundarios que se han notificado en los estudios clínicos de estas vacunas incluyen:

- Reacciones en el lugar de la inyección: dolor, sensibilidad e inflamación de los ganglios linfáticos en el mismo brazo de la inyección, hinchazón (dureza) y enrojecimiento

- Efectos secundarios generales: fatiga, dolor de cabeza, dolor muscular, dolor articular, escalofríos, náuseas y vómitos, fiebre y sarpullido

Los efectos secundarios que se han notificado durante el uso posterior a la autorización incluyen:

- Reacciones alérgicas graves
- Miocarditis (inflamación del músculo cardíaco)
- Pericarditis (inflamación del revestimiento exterior del corazón)
- Desmayos asociados a la inyección de la vacuna

Puede que estos no sean todos los efectos secundarios posibles de estas vacunas. Pueden producirse efectos secundarios graves e inesperados. Los posibles efectos secundarios de estas vacunas todavía se están investigando.

¿QUÉ DEBO HACER CON RESPECTO A LOS EFECTOS SECUNDARIOS?

Si usted o su hijo experimenta una reacción alérgica grave, vaya al hospital más cercano.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos no listados en este prospecto. Al reportar eventos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367.

¿QUÉ OCURRE SI ESTOY, O MI HIJO ESTÁ INMUNODEPRIMIDO?

Si está, o su hijo está, inmunodeprimido usted o su hijo puede recibir una tercera dosis de SPIKEVAX (vacuna de ARNm contra el COVID-19). Las personas de 6 años y mayores pueden recibir una dosis de refuerzo con la vacuna Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5. Es posible que las vacunas no proporcionen una inmunidad completa al COVID-19 en personas inmunodeprimidas; por lo tanto, usted o su hijo debe seguir manteniendo precauciones físicas para ayudar a prevenir el COVID-19. Sus contactos cercanos deben estar vacunados como corresponde.

¿QUÉ OCURRE DURANTE EL EMBARAZO O LA LACTANCIA?

Si usted está, o su hija está, embarazada o amamantando, discuta sus opciones o las de su hija con su médico.

¿ESTAS VACUNAS ME DARÁN A MÍ O A MI HIJO EL COVID-19?

No. Estas vacunas no contienen el SARS-CoV-2 y no pueden darle a usted o a su hijo el COVID-19.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°:

PAÍS DE PROCEDENCIA: España/EEUU

LUGAR DE ELABORACIÓN: Rovi Pharma Industrial Services S.A., Paseo de Europa, 50, San Sebastián de los Reyes, 28703 Madrid, España. Catalent indiana, LLC, 1300 S Patterson Drive, Bloomington, IN, EE.UU.

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

FDA US Fact sheet Recipients: rev. 12 Octubre 2022

Fecha de última revisión:././



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE MODERNA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.28 12:42:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.12.28 12:42:26 -03:00

TEXTO ROTULADO INMEDIATO (ETIQUETA)
-Colombia /Paraguay/Chile/ Ecuador/ Argentina / Uruguay /México

ETIQUETA DEL VIAL 2.5 ml -FABRICANTES CATALENT & ROVI

Spikevax® bivalente
Original / Ómicron BA.4/BA.5
0.1 mg/ml
Vacuna bivalente de ARNm contra COVID-19

Suspensión inyectable
elasomerán /davesomerán
IM
Vial multidosis 2.5 ml

En AR: Monte Verde S.A. Cert. N° XXXXX
En CO: Tecnofarma Colombia S.A.S. R.S. INVIMA XXXX-XXX
En CL: Tecnofarma S.A. Reg. ISP N° XXXXX
En EC: Medicamenta Ecuatoriana S.A. Reg. San. N°: XXXXXXXXXXXXX
En PY : Farmacéutica Paraguaya S.A. Certificado N°: XXXXXXXX
En UY: Adium Pharma. S.A.
En MX: Asofarma de México, S.A. de C.V. Reg. No. XXXXXXXX SSA IV

Bajo licencia de Moderna.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Conservar entre -50 °C y -15 °C.
Desechar fecha: _____

LOT
FAB:
EXP:

PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO
Argentina - FABRICANTE CATALENT/ ROVI

ESTUCHE

Spikevax® bivalente
Original / Ómicron BA.4/BA.5
elasomerán /davesomerán
Vacuna bivalente de ARNm contra COVID-19
0.1 mg/ml

Suspensión inyectable
Uso Intramuscular

Cada caja contiene: 10 viales multidosis
Cada vial contiene: 2.5 ml (5 ó 10 dosis)

Venta bajo receta

Industria Española/ Estadounidense

Cada ml de suspensión inyectable contiene 50 µg de elasomerán (Original) y 50 µg de davesomerán (Omicron BA.4/BA.5).

Excipientes: SM-102, colesterol, 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol-2000 (PEG2000 DMG), trometamol, clorhidrato de trometamol, ácido acético, acetato sódico trihidrato, sacarosa, agua para inyectables.

Modo de administración, contraindicaciones, precauciones y advertencias: Ver prospecto
Posología: Según prescripción médica.

Conservar congelado a una temperatura entre -50 °C y -15 °C.

Leer el prospecto para consultar el período de validez después de la primera apertura y para obtener más información sobre su conservación.

Conservar el vial dentro del estuche para protegerlo de la luz.

MANTENER FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Fabricado y Acondicionado por:
Catalent Indiana, LLC
1300 South Patterson Drive, Bloomington, Indiana,
IN 47403, Estados Unidos.
Rovi Pharma Industrial Services S.A.
Paseo de Europa, 50, San Sebastian
de los Reyes, 28703, Madrid, España.

Importado y distribuido por: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8.
Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, Argentina.
Directora Técnica: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado No.: XXX.XXX
Bajo licencia de Moderna.



moderna™

FAB
EXP
LOT

Troquel:

Spikevax® bivalente
Original / Ómicron BA.4/BA.5
Presentación Número PAMI
Código EAN

Espacio para etiqueta de trazabilidad.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: ROTULOS MODERNA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.28 12:39:58 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.12.28 12:39:59 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Spikevax® bivalente
Original / Omicron BA.4/BA.5
elasomerán /davesomerán
Vacuna bivalente de ARNm contra COVID-19
0.1 mg/ml
Uso Intramuscular
Suspensión Inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Española/ Estadounidense

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Cada mL de suspensión inyectable contiene 50 µg de elasomerán (Original) y 50 µg de davesomerán (Omicron BA.4/BA.5).

Excipientes: SM-102, colesterol, 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipoli-etilenglicol-2000 (PEG2000 DMG), trometamol, clorhidrato de trometamol, ácido acético, acetato sódico trihidrato, sacarosa, agua para inyectables.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

DESCRIPCIÓN

Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 se suministra en forma de suspensión estéril, de color blanco a blanquecino, para inyección intramuscular.

Cada dosis de refuerzo de 0,5 ml de Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 contiene 25 mcg de ARN mensajero (ARNm) con nucleósidos modificados que codifica la glucoproteína espicular (S) estabilizada prefusión de la cepa Wuhan-Hu-1 del SARS-CoV-2 (original) y 25 mcg de ARNm que codifica la glucoproteína S estabilizada prefusión de los linajes BA.4 y BA.5 de la variante ómicron del SARS-CoV-2 (ómicron BA.4/BA.5). Las proteínas S de los linajes BA.4 y BA.5 de la variante ómicron del SARS-CoV-2 son idénticas.

Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 no contiene conservantes.

Los tapones de los viales no están fabricados con látex de caucho natural.

INDICACIONES

Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 está indicada para la inmunización activa con el fin de prevenir la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) en personas de 6 años de edad o más, como una sola dosis de refuerzo administrada al menos 2 meses después de:

- finalizar la vacunación primaria con cualquier vacuna monovalente contra la COVID-19 autorizada o aprobada; o
- recibir la dosis de refuerzo más reciente con cualquier vacuna monovalente contra la COVID-19 autorizada o aprobada.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

El ARNm con nucleósidos modificados de la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19 está formulado en partículas lipídicas, que permiten la liberación del ARNm con nucleósidos modificados en las células huésped para permitir la expresión del antígeno S del SARS-CoV-2. La vacuna provoca una respuesta inmunitaria al antígeno S, que protege contra COVID-19.

RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS Y DATOS DE RESPALDO

La eficacia de una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19 se basa en la eficacia de la vacunación primaria y de refuerzo con la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19, y en la inmunogenicidad de una segunda dosis de refuerzo con la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1).

Eficacia de la serie primaria de dos dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en participantes de 18 años o más

El estudio 1 es un ensayo clínico en curso de fase 3, aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador para evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en participantes de 18 años de edad o más en los Estados Unidos (NCT04470427). La aleatorización se estratificó por edad y riesgo para la salud: de 18 a <65 años de edad sin comorbilidades (sin riesgo de progresión a COVID-19 grave), de 18 a <65 años de edad con comorbilidades (en riesgo de progresión a COVID-19 grave) y de 65 años de edad o más con o sin comorbilidades. Se excluyó del estudio a los participantes inmunodeprimidos y a aquellos con antecedentes conocidos de infección por SARS-CoV-2. Se incluyó a participantes sin antecedentes conocidos de infección por SARS-CoV-2, pero con resultados de laboratorio positivos que indicaban infección al ingresar en el estudio. El estudio permitió la inclusión de participantes con afecciones médicas preexistentes estables, definidas como enfermedades que no requirieron un cambio significativo en la terapia u hospitalización por empeoramiento de la enfermedad durante los 3 meses anteriores a la inscripción, así como participantes con infección estable por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En total, 30.420 participantes fueron aleatorizados equitativamente para recibir 2 dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 o un placebo de solución salina con 1 mes de diferencia. Se hará un seguimiento de los participantes para determinar la eficacia y seguridad hasta 24 meses después de la segunda dosis.

La población del análisis primario de eficacia (denominado el conjunto según el protocolo) incluyó 28.207 participantes que recibieron dos dosis (0,5 ml en el mes 0 y 1) de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (n = 14.134) o de placebo (n = 14.073), y tenían un estado inicial negativo para SARS-CoV-2. En el conjunto según el protocolo, el 47,4 % eran mujeres, el 19,7 % eran hispanos o latinos; el 79,5 % eran blancos, el 9,7 % eran afroamericanos, el 4,6 % eran asiáticos y el 2,1 % eran de otras razas. La mediana de la edad de los participantes fue de 53 años (intervalo 18-95) y el 25,3 % de los participantes tenían 65 años de edad o más. De los participantes del estudio en el conjunto según el protocolo, el 18,5 % tenía un mayor riesgo de COVID-19 grave debido al menos a una afección médica preexistente (enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca significativa, obesidad grave, diabetes, enfermedad hepática o infección por VIH) independientemente de la edad. Entre los participantes que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y los que recibieron el placebo, no hubo diferencias notables en las características demográficas ni en las afecciones médicas preexistentes

Eficacia contra COVID-19

La COVID-19 se definió en función de los criterios que se detallan a continuación. El participante debe haber experimentado al menos dos de los siguientes síntomas sistémicos: fiebre (≥ 38 °C/ $\geq 100,4$ °F), escalofríos, mialgia, dolor de cabeza, dolor de garganta, nuevos trastornos olfativos y del gusto; o el participante debe haber experimentado al menos uno de los siguientes signos/síntomas respiratorios: tos, falta de aire o dificultad para respirar, o evidencia clínica o radiográfica de neumonía; y el participante debe tener al menos un hisopado nasofaríngeo, un hisopado nasal o muestra de saliva (o muestra respiratoria, si fue hospitalizado) positivo para SARS-CoV-2 mediante una prueba de reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción (RT-PCR). Los casos de COVID-19 fueron validados por un Comité de validación clínica.

La mediana de la duración del seguimiento de la eficacia para los participantes del estudio fue de 9 semanas después de la dosis 2. Hubo 11 casos de COVID-19 en el grupo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y 185 casos en el grupo de placebo, con una eficacia de la vacuna del 94,1 % (intervalo de confianza del 95 % del 89,3 % al 96,8 %).

Tabla 1: Análisis primario de eficacia: COVID-19* en participantes de 18 años de edad o más a partir de 14 días después de la dosis 2 según las evaluaciones del Comité de validación (conjunto según el protocolo)

| Vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 | | | Placebo | | | % de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)† |
|---------------------------------|-----------------------|--|-------------------|-----------------------|--|---|
| Participantes (N) | Casos de COVID-19 (n) | Tasa de incidencia de la COVID-19 cada 1000 años-persona | Participantes (N) | Casos de COVID-19 (n) | Tasa de incidencia de la COVID-19 cada 1000 años-persona | |
| 14.134 | 11 | 3,328 | 14.073 | 185 | 56,510 | 94,1 (89,3; 96,8) |

* COVID-19: COVID-19 sintomática que requiere un resultado positivo en la prueba de RT-PCR y al menos dos síntomas sistémicos o un síntoma respiratorio. Casos que comienzan 14 días después de la dosis 2.

† Eficacia de la vacuna (EV) e IC del 95 % del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

Los análisis de subgrupos de la eficacia de la vacuna se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Análisis de subgrupos de la eficacia de la vacuna: casos de COVID-19* que comenzaron 14 días después de la dosis 2 según las evaluaciones del Comité de validación (conjunto según el protocolo)

| Subgrupo de edad (años) | Vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 | | | Placebo | | | % de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)† |
|-------------------------|---------------------------------|-----------------------|--|-------------------|-----------------------|--|---|
| | Participantes (N) | Casos de COVID-19 (n) | Tasa de incidencia de la COVID-19 cada 1000 años-persona | Participantes (N) | Casos de COVID-19 (n) | Tasa de incidencia de la COVID-19 cada 1000 años-persona | |
| 18 a <65 | 10.551 | 7 | 2,875 | 10.521 | 156 | 64,625 | 95,6 (90,6; 97,9) |
| ≥65 | 3583 | 4 | 4,595 | 3552 | 29 | 33,728 | 86,4 (61,4; 95,2) |

* COVID-19: COVID-19 sintomática que requiere un resultado positivo en la prueba de RT-PCR y al menos dos síntomas sistémicos o un síntoma respiratorio. Casos que comienzan 14 días después de la dosis 2.

† Eficacia de la vacuna (EV) e IC del 95 % del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

Se definió la COVID-19 grave en función de la COVID-19 confirmada según la definición de caso del criterio de valoración primario de eficacia, más cualquiera de los siguientes: signos clínicos indicativos de enfermedad sistémica grave, frecuencia respiratoria ≥ 30 por minuto, frecuencia cardíaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación periférica de oxígeno (SpO₂) ≤ 93 % con aire ambiental a nivel del mar o cociente de presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂)/fracción inspiratoria de oxígeno (FIO₂) < 300 mmHg; o insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (definido como necesidad de oxígeno de flujo alto, ventilación mecánica o no invasiva, u oxigenación por membrana extracorpórea [OMEC]), evidencia de choque (presión arterial [PA]

sistólica <90 mmHg, PA diastólica <60 mmHg o que requiere vasopresores); o disfunción renal, hepática o neurológica aguda significativa; o ingreso en una unidad de cuidados intensivos, o muerte.

Entre todos los participantes en el análisis del conjunto según el protocolo, que incluyeron casos de COVID-19 confirmados por un comité de validación, no se informaron casos de COVID-19 grave en el grupo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en comparación con 30 casos informados en el grupo de placebo (tasa de incidencia: 9,138 cada 1000 años-persona). Al momento del análisis, se esperaba la validación de un caso con prueba de PCR positiva de COVID-19 grave en un receptor de la vacuna.

Efectividad de la serie primaria de dos dosis en adolescentes de 12 a 17 años edad

El estudio 3 es un ensayo clínico de fase 2/3 aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y efectividad de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en adolescentes de 12 a 17 años en los Estados Unidos (NCT04649151). Se excluyó del estudio a participantes con antecedentes conocidos de infección por el SARS-CoV-2. Se aleatorizó a un total de 3732 participantes en una proporción 2:1 para recibir 2 dosis de la vacuna contra COVID-19 o placebo (solución salina) con 1 mes de diferencia. Se seguirá a los participantes por efectividad y seguridad hasta 1 año después de la última dosis.

La efectividad en adolescentes de 12 a 17 años de edad se basó en una comparación de respuestas inmunitarias en este grupo de edad con adultos de 18 a 25 años de edad.

En el estudio 3, se llevó a cabo un análisis de títulos neutralizantes y tasas de serorrespuesta del 50 % 28 días después de la dosis 2 en un subconjunto de adolescentes de 12 a 17 años de edad en el estudio 3 y participantes de 18 a 25 años de edad en el estudio 1 que no tenían evidencia inmunológica o virológica previa de SARS-CoV-2 al inicio. Se demostraron respuestas inmunológicas no inferiores por media geométrica de títulos neutralizantes y tasas de serorrespuesta del 50 % en una comparación de adolescentes de 12 a 17 años de edad con participantes de 18 a 25 años de edad (Tabla 3)

Tabla 3: Resumen del cociente medio geométrico de títulos y tasa de serorrespuesta: comparación de adolescentes de 12 a 17 años de edad con participantes de 18 a 25 años de edad - subconjunto de inmunogenicidad por protocolo

| | | Vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 | | | |
|--|-------------------------------|--|--|--|---|
| | | 12 a 17 años n=340 | 18 a 25 años n=296 | 12 a 17 años/ 18 a 25 años | |
| Ensayo | Punto temporal | MGT (IC del 95 %)* | MGT (IC del 95 %)* | MGT, cociente (IC del 95 %) ^a | Objetivo de no inferioridad cumplido (Sí/No) ^b |
| Ensayo neutralizante SARS-CoV-2 - ID50 (título) ^c | 28 días después de la dosis 2 | 1401,7 (1276,3, 1539,4) | 1301,3 (1177,0, 1438,8) | 1,1 (0,9, 1,2) | S |
| | | % de serorrespuesta (IC del 95 %) ^d | % de serorrespuesta (IC del 95 %) ^d | Diferencia en tasa% de serorrespuesta (IC del 95 %) ^e | |
| | | 98,8 (97,0, 99,7) | 98,6 (96,6, 99,6) | 0,2 (-1,8, 2,4) | |

MGT: medias geométricas de los títulos

n: cantidad de sujetos sin datos faltantes en el punto temporal correspondiente.

* Los valores de anticuerpos informados como por debajo del límite inferior de cuantificación (LIC) se reemplazan con 0,5 x LIC. Los valores superiores al límite superior de cuantificación (LSC) se reemplazan con el LSC si no se dispone de los valores reales.

^a Los niveles de anticuerpos transformados logarítmicamente se analizan con un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con la variable grupo (adolescentes en el estudio 3 y adultos jóvenes en el estudio 1) como efecto fijo. Los LS medios, la diferencia de los LS medios y el IC del 95 % resultantes se vuelven a transformar a la escala de presentación original.

^b Se declara la no inferioridad si la unión inferior del IC bilateral del 95 % para las GMT es mayor que 0,67, con una estimación puntual de >0,8 y la unión inferior del IC bilateral del 95 % para la diferencia en la tasa de serorrespuesta es mayor que -10 %, con una estimación puntual de >-5 %.

^c Se determinaron los títulos neutralizantes de la dosis inhibitoria del 50 % (ID50) contra el SARS-CoV-2 con un ensayo de neutralización de virus pseudotipificado espicular para SARS-CoV-2. La cuantificación de los anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 utiliza partículas de lentivirus que expresan la proteína espicular del SARS-CoV-2 en su superficie y contiene un gen marcador de la luciferasa de la luciérnaga (Luc) para mediciones cuantitativas de infección por unidades de luminiscencia relativa (relative luminescence units, RLU). La neutralización se mide como la dilución sérica a la cual se reducen las RLU en un 50 % (ID50) en relación con la RLU media en pocillos de control del virus, pero después de la sustracción de la RLU en pocillos de control celular.

^d En el protocolo, la serorrespuesta debido a la vacunación específica para el título ID50 de anticuerpos neutralizantes contra el pseudovirus a nivel de sujeto se define como un cambio de por debajo del LIC a igual que, o por encima de, el LIC, o al menos un aumento de 3,3 veces si el inicio es igual a, o superior que, el LIC. Un análisis realizado con una definición de serorrespuesta de un aumento de al menos 4 veces desde el inicio, donde los títulos iniciales <LIC se establecen en el LIC para el análisis, mostró los mismos resultados. El IC del 95 % se calcula con el método de Clopper-Pearson.

^e La diferencia en el IC del 95 % de la tasa de serorrespuesta se calcula con los límites de confianza (puntaje) de Miettinen-Nurminen.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de eficacia que evaluó los casos confirmados de COVID-19 acumulados hasta la fecha de corte de los datos del 8 de mayo de 2021 en 3181 participantes que recibieron dos dosis (al mes 0 y 1) de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (n = 2139) o placebo (n = 1042) y tenían un estado negativo inicial del SARS-CoV-2 según el conjunto de eficacia por protocolo). En el conjunto de eficacia por protocolo, el 51,5% eran varones, 48,5% eran mujeres, 11,0% eran hispanos o latinos, 84,1% eran blancos, 2,7% afroamericanos, 6,3% asiáticos, 0,5 % indios americanos o nativos de Alaska, <0,1 % eran nativos de Hawái o isleños del Pacífico, 0,9% eran de otras razas y 4,8% eran multirraciales. Entre los participantes que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y los que recibieron el placebo, no había diferencias notables en las características

demográficas.

La mediana de la duración del seguimiento para eficacia para los participantes en el estudio fue de 53 días después de la dosis 2.

En la Tabla 4 se presenta la información de adolescentes de 12 a 17 años de edad.

Tabla 4: Análisis de eficacia: COVID-19 en adolescentes de 12 a 17 años de edad a partir de 14 días después de la dosis – conjunto de eficacia por protocolo

| | Vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 N = 2139 | | Placebo N = 1042 | | % de eficacia de la vacuna (IC del 95%)* |
|--|---|---|---------------------|---|--|
| | COVID-19 Casos (n) | Tasa de incidencia de la COVID-19 por 1000 años-persona | COVID-19 Casos (n) | Tasa de incidencia de la COVID-19 por 1000 años-persona | |
| COVID-19 Definición de caso 1^a | 0 | 0 | 4 | 16,525 | 100,0 (28,9 NE) |
| COVID-19 Definición de caso 2^b | 1 | 1,939 | 7 | 28,981 | 93,3 (47,9, 99,9) |

NE: no estimable

*Eficacia de la vacuna definida como 1 - cociente de la tasa de incidencia (vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 frente al placebo). La IC del 95 % del cociente se calcula con el método condicional exacto, dependiendo de la cantidad total de casos, ajustada para años-persona.

^a Definición de caso de COVID-19 1: el participante debe haber experimentado al menos dos de los siguientes síntomas sistémicos: fiebre (≥ 38 °C / $\geq 100,4$ °F), escalofríos, mialgia, dolor de cabeza, dolor de garganta, trastorno(s) nuevo(s) del olfato y el gusto; o el participante debe haber experimentado al menos uno de los siguientes signos/síntomas respiratorios: tos, falta de aire o dificultad para respirar, o evidencia clínica o radiográfica de neumonía; y el participante debe haber tenido al menos un hisopado nasofaríngeo, hisopado nasal o muestra de saliva (o respiratoria, si está hospitalizado) con resultado positivo para SARS-CoV-2 por RT-PCR.

^b Definición de caso de COVID-19 2: presencia de al menos un síntoma de una lista de síntomas de la COVID-19 y un hisopado nasofaríngeo o muestra de saliva con resultado positivo para SARS-CoV-2 por RT-PCR. Los síntomas enumerados fueron fiebre (temperatura >38 °C / $\geq 100,4$ °F), o escalofríos, tos, falta de aire o dificultad para respirar, fatiga, dolor muscular o corporal, dolor de cabeza, pérdida nueva de los sentidos del gusto o del olfato, dolor de garganta, congestión o secreción nasal, náuseas o vómitos o diarrea.

Efectividad de la serie primaria de dos dosis en niños de 6 a 11 años de edad

El estudio 4 es un ensayo clínico de fase 2/3 en curso, aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y efectividad de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en niños de 6 a 11 años en los Estados Unidos y Canadá (NCT04796896). Se excluyó del estudio a participantes con antecedentes conocidos de infección por el SARS-CoV-2 dentro de las 2 semanas de la vacunación del estudio. Se aleatorizó un total de 4016 participantes en una proporción 3:1 para recibir 2 dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 o placebo (solución salina) con 1 mes de diferencia.

Se seguirá a los participantes por ocurrencia de la COVID-19 y seguridad hasta 1 año después de la última dosis.

La efectividad en niños de 6 a 11 años de edad se basa en la comparación de respuestas inmunitarias en este grupo etario con las de adultos de 18 a 25 años de edad.

En el estudio 4, se llevó a cabo un análisis de títulos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 y tasas de serorrespuesta del 50 % 28 días después de la dosis 2 en un subconjunto de niños de 6 a 11 años de edad en el estudio 4 y participantes de 18 a 25 años de edad en el estudio 1 que no tenían evidencia inmunológica o virológica previa de SAR-CoV-2 al inicio. Se demostraron respuestas inmunológicas no inferiores por media geométrica de títulos neutralizantes y tasas de serorrespuesta del 50 % en una comparación de niños de 6 a 11 años de edad con participantes de 18 a 25 años de edad (Tabla 5).

Tabla 5: Resumen del cociente medio geométrico de títulos y tasa de serorrespuesta: comparación de niños de 6 a 11 años de edad con participantes de 18 a 25 años de edad - subconjunto de inmunogenicidad por protocolo

| | | Vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 | | | |
|--|-------------------------------|--|--|---|---|
| | | 6 a 11 años n=320 | 18 a 25 años n=295 | 6 a 11 años/ 18 a 25 años | |
| Ensayo | Punto temporal | MGT (IC del 95 %)* | MGT (IC del 95 %)* | MGT, cociente (IC del 95 %) ^a | Objetivo de no inferioridad cumplido (Sí/No) ^b |
| Ensayo neutralizante SARS-CoV-2 - ID50 (título) ^c | 28 días después de la dosis 2 | 1610,2 (1456,6, 1780,0) | 1299,9 (1171,2, 1442,7) | 1,2 (1,1, 1,4) | S |
| | | % de serorrespuesta (IC del 95 %) ^d | % de serorrespuesta (IC del 95 %) ^d | Diferencia en tasa % de serorrespuesta (IC del 95 %) ^e | |
| | | 99,1 (97,3, 99,8) | 99,0 (97,1, 99,8) | 0,1 (-1,9, 2,1) | |

MGT: medias geométricas de los títulos

* Los valores de anticuerpos informados como por debajo del límite inferior de cuantificación (LIC) se reemplazan con 0,5 x LIC. Los valores superiores al límite superior de cuantificación (LSC) se reemplazan con el LSC si no se dispone de los valores reales.

^a Los niveles de anticuerpos transformados logarítmicamente se analizan con un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con la variable grupo (personas en el estudio 4 y adultos jóvenes en el estudio 1) como efecto fijo. Los LS medios, la diferencia de los LS medios y el IC del 95 % resultantes se vuelven a transformar a la escala de presentación original.

^b Se declara la no inferioridad si la unión inferior del IC bilateral del 95 % para las MGT es mayor que 0,67, con una estimación puntual de >0,8 y la unión inferior del IC bilateral del 95 % para la diferencia en la tasa de serorrespuesta es mayor que -10 %, con una estimación puntual de >-5 %.

^c Se determinaron los títulos neutralizantes de la dosis inhibitoria del 50 % (ID50) contra el SARS-CoV-2 con un ensayo de neutralización de virus pseudotipificado espicular para SARS-CoV-2. La cuantificación de los anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 utiliza partículas de lentivirus que expresan la proteína espicular del SARS-CoV-2 en su superficie y contiene un gen marcador de la luciferasa de la luciérnaga (Luc) para mediciones cuantitativas de infección por unidades de luminiscencia relativa (relative luminescence units, RLU). La neutralización se mide como la dilución sérica a la cual se reducen las RLU en un 50 % (ID50) en relación con la RLU media en pocillos de control del virus, pero después de la sustracción de la RLU en pocillos de control celular.

^d En el protocolo, la serorrespuesta debido a la vacunación específica para el título ID50 de anticuerpos neutralizantes contra el pseudovirus a nivel de sujeto se define como un cambio de por debajo del LIC a igual que, o por encima de, 4 veces el LIC, o al menos un aumento de al menos 4 veces si el valor inicial es igual a, o superior que, el LIC. El IC del 95 % de serorrespuesta se calcula mediante el método de Clopper-Pearson.

^e La diferencia en el IC del 95 % de la tasa de serorrespuesta se calcula con el método de Miettinen-Nurminen.

En un análisis descriptivo no se pudo determinar la eficacia de la vacuna de manera confiable. Se acumuló una cantidad insuficiente de casos de la COVID-19 en la población según el protocolo a partir de 14 días después de la dosis 2 debido a la apertura del ciego del tratamiento y la vacunación cruzada después de la disponibilidad de una vacuna contra COVID-19 autorizada para este grupo etario.

Inmunogenicidad de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) administrada como segunda dosis de refuerzo

El estudio 5 es un estudio abierto de fase 2/3 en el que participantes de 18 años de edad o más, que habían recibido previamente una serie primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19, recibieron una segunda dosis de refuerzo con la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) al menos 3 meses después de la primera dosis de refuerzo. La población del análisis primario de inmunogenicidad incluyó a 334 participantes que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) y 260 participantes que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19. Los participantes incluidos en la población del análisis no tenían evidencia serológica o virológica de infección por SARS-CoV-2 antes de la segunda dosis de refuerzo.

Entre los participantes evaluados para determinar la inmunogenicidad, la mediana de la edad de la población fue de 62 años (intervalo 20-96). En el grupo de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1), 195 (58,4 %) participantes tenían entre 18 y 64 años y 139 (41,6 %) tenían 65 años o más; el 43,4 % eran hombres, el 56,6 % eran mujeres, el 7,2 % eran hispanos o latinos, el 87,1 % eran blancos, el 7,2 % eran afroamericanos, el 3,3 % eran asiáticos, el 0,0 % eran indios americanos o nativos de Alaska, el 0,0 % eran nativos de Hawái o isleños del Pacífico, el 0,6 % eran de otras razas y el 1,8 % eran multirraciales. En el grupo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19, 140 (53,8 %) participantes tenían entre 18 y 64 años y 120 (46,2 %) tenían 65 años o más; el 48,5 % de los participantes eran hombres, el 51,5 % eran mujeres, el 8,5 % eran hispanos o latinos, el 90,0 % eran blancos, el 4,2 % eran afroamericanos, el 4,2 % eran asiáticos, el 0,0 % eran indios americanos o nativos de Alaska, el 0,0 % eran nativos de Hawái o isleños del Pacífico, el 0,4 % eran de otras razas y el 0,0 % eran multirraciales. Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) y aquellos que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19.

En el estudio 5, se evaluaron los títulos de anticuerpos neutralizantes (dosis inhibidora del 50 % [ID50]) contra un pseudovirus que expresaba la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 original (D614G) y un pseudovirus que expresaba la proteína de la espícula de ómicron BA.1. Los análisis primarios de inmunogenicidad compararon las medias geométricas de los títulos (MGT) de ID50 y las tasas de respuesta serológica (la proporción que logró un aumento ≥ 4 veces en la ID50 desde antes de la dosis 1 de la serie primaria) 28 días después de una segunda dosis de refuerzo con la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) con las observadas después de una segunda dosis de refuerzo con la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19. Los análisis de las MGT cumplieron con los criterios de éxito predefinidos para la superioridad frente a ómicron BA.1 y la no inferioridad frente a la cepa original. El análisis de la respuesta serológica frente a ómicron BA.1 cumplió con el criterio de no inferioridad: límite inferior del IC bilateral del 97,5 % para la diferencia porcentual en la tasa de respuesta serológica (vacuna bivalente [original y ómicron BA.1] menos vacuna SPIKEVAX contra COVID-19) > -10 %. La Tabla 6 presenta los análisis de las MGT de la ID50; no se muestra el análisis primario de la respuesta serológica.

Los análisis a posteriori evaluaron las diferencias en las tasas de respuesta serológica (la proporción que logró un aumento ≥ 4 veces en la ID50 desde antes del segundo refuerzo) frente a la cepa original y ómicron BA.1 (Tabla 7).

Tabla 6: Títulos de anticuerpos neutralizantes (ID50) 28 días después de una segunda dosis de refuerzo con la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) o la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en participantes de 18 años o más (conjunto de inmunogenicidad negativo para SARS-CoV-2 según el protocolo)*

| Ensayo | Vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) N = 334 MGT ^{Error!} Reference source not found. (IC del 95 %) | Vacuna contra la COVID-19 de Moderna N = 260 MGT ^{Error!} Reference source not found. (IC del 95 %) | Cociente de MGT ^{Error!} Reference source not found. (Vacuna bivalente [original y ómicron BA.1]/vacuna SPIKEVAX contra COVID-19) (IC del 97,5 %) | Cumplió con los criterios de éxito |
|-----------------------------|--|--|---|---|
| Ómicron BA.1 | 2479,9 (2264,5; 2715,8) | 1421,2 (1283,0; 1574,4) | 1,7 (1,5; 2,0) | Límite inferior del IC del 97,5 % Criterio >1: Si ^{Error!} Reference source not found. |
| Original SARS-CoV-2 (D614G) | 6422,3 (5990,1; 6885,7) | 5286,6 (4887,1; 5718,9) | 1,2 (1,1; 1,4) | Límite inferior del IC del 97,5 % Criterio ≥0,67: Si ^{Error!} Reference source not found. |

* El conjunto de inmunogenicidad negativo para SARS-CoV-2 según el protocolo incluyó a todos los sujetos que recibieron la dosis planificada de la vacuna del estudio según el calendario, que tenían datos de anticuerpos neutralizantes contra ómicron BA.1 antes del refuerzo y el día 29, que no tuvieron desviaciones del protocolo importantes que afectaran los datos clave o críticos, que no tenían antecedentes de infección por VIH, y que no tenían evidencia serológica o virológica de infección por SARS-CoV-2 antes de la segunda dosis de refuerzo.

^a Los niveles de anticuerpos transformados logarítmicamente se analizan mediante un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con la variable de tratamiento como efecto fijo, ajustado por grupo etario (<65, ≥65 años) y nivel de títulos de anticuerpos antes del refuerzo (en una escala logarítmica de 10). La variable de tratamiento corresponde a cada dosis individual del brazo del estudio. Las medias de los mínimos cuadrados (MC) resultantes, la diferencia de las medias de MC y los intervalos de confianza se transforman nuevamente a la escala original para su presentación.

^b Se declara la superioridad si el límite inferior del IC bilateral del 97,5 % para el cociente de MGT es >1.

^c Se declara la no inferioridad si el límite inferior del IC bilateral del 97,5 % para el cociente de MGT es ≥0,67.

Nota: Los valores de anticuerpos < que el límite inferior de cuantificación (LIC) se reemplazan por 0,5 × LIC. Los valores > que el límite superior de cuantificación (LSC) se reemplazan por el LSC si los valores reales no están disponibles.

Tabla 7: Análisis a posteriori de las tasas de respuesta serológica 28 días después de una segunda dosis de refuerzo con la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) o la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en participantes de 18 años o más (conjunto de inmunogenicidad negativo para SARS-CoV-2 según el protocolo)*

| Ensayo | Respuesta serológica a la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1)Error! Reference source not found. N = 334 n/N1 (%) (IC del 95 %)Error! Reference source not found. | Respuesta serológica a la vacuna contra COVID-19 de ModernaError! Reference source not found. N = 260 n/N1 (%) (IC del 95 %)Error! Reference source not found. | Diferencia en la tasa de respuesta serológica (vacuna bivalente [original y ómicron BA.1]-vacuna contra COVID-19 de Moderna) % (IC del 97,5 %)Error! Reference source not found. |
|------------------------------------|--|---|--|
| Ómicron BA.1 | 250/334 (74,9) (69,8; 79,4) | 138/260 (53,1) (46,8; 59,3) | 21,6 (12,9; 30,3) |
| Original SARS-CoV-2 (D614G) | 180/334 (53,9) (48,4; 59,3) | 111/260 (42,7) (36,6; 49,0) | 11,2 (2,1; 20,3) |

* El conjunto de inmunogenicidad negativo para SARS-CoV-2 según el protocolo incluyó a todos los sujetos que recibieron la dosis planificada de la vacuna del estudio según el calendario, que tenían datos de anticuerpos neutralizantes contra ómicron BA.1 antes del refuerzo y el día 29, que no tuvieron desviaciones del protocolo importantes que afectaran los datos clave o críticos, que no tenían antecedentes de infección por VIH, y que no tenían evidencia serológica o virológica de infección por SARS-CoV-2 antes de la segunda dosis de refuerzo.

N1 = cantidad de participantes sin datos faltantes al inicio antes del refuerzo y 28 días después de la segunda dosis de refuerzo.

n = cantidad de participantes que lograron la respuesta serológica 28 días después de la dosis de refuerzo.

^a Para la evaluación a posteriori de las tasas de respuesta serológica, el inicio fue antes de la segunda dosis de refuerzo; la respuesta serológica se definió como un cambio desde un valor inferior al LIC hasta uno igual o mayor que 4 veces el LIC si el valor inicial antes de la segunda dosis de refuerzo del participante era inferior al LIC, o un aumento de al menos 4 veces si el valor inicial era igual o mayor que el LIC.

^b El IC del 95 % se calcula con el método de Clopper-Pearson.

^c La diferencia de riesgo común y el IC del 97,5 % se calcula mediante el método estratificado de Miettinen-Nurminen para hacer un ajuste por grupo etario (<65, ≥65 años).

Inmunogenicidad de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 administrada como primera dosis de refuerzo después de una serie primaria de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en participantes de 18 años o más

La eficacia de una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 se basó en la evaluación de los títulos de anticuerpos neutralizantes (ID50) contra un pseudovirus que expresaba la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 de una cepa aislada USA_WA1/2020 que portaba la mutación D614G. Los análisis de inmunogenicidad compararon la ID50 después de la dosis de refuerzo con la ID50 después de la serie primaria.

En una fase abierta del estudio 2, participantes de 18 años de edad o más recibieron una sola dosis de refuerzo (0,25 ml) al menos 6 meses después de completar la serie primaria (dos dosis de 0,5 ml con 1 mes de diferencia). La población del análisis primario de inmunogenicidad incluyó a 149 participantes con dosis de refuerzo en el estudio 2 (incluida una persona que solo había recibido una dosis única de la serie primaria) y un subgrupo aleatorio de 1055 participantes del estudio 1 que recibieron dos dosis (0,5 ml con 1 mes de diferencia) de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19. Los participantes del estudio 1 y 2 incluidos en la población del análisis no tenían evidencia serológica o virológica de infección por SARS-CoV-2 antes de la primera dosis de la serie primaria ni antes de la dosis de refuerzo, respectivamente. Entre los participantes evaluados para determinar la inmunogenicidad, el 60,4 % eran mujeres, el 6,7 % eran hispanos o latinos; el 95,3 % eran

blancos, el 3,4 % eran negros o afroamericanos, el 0,7 % eran asiáticos y el 0,7 % eran indios americanos o nativos de Alaska; el 9,4 % eran obesos (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²). La mediana de la edad de los participantes del estudio 2 fue de 56 años (intervalo 18-82) y el 24,8 % de los participantes tenían 65 años de edad o más. Los participantes del estudio 2 incluidos en la población del análisis primario de inmunogenicidad no tenían afecciones médicas preexistentes que los pondrían en riesgo de padecer COVID-19 grave. Los participantes del estudio 1 incluidos en la población del análisis primario de inmunogenicidad eran una muestra aleatoria estratificada que reflejaba la población general del análisis primario de eficacia con respecto a las características demográficas y las afecciones médicas preexistentes con un mayor porcentaje de personas de ≥ 65 años de edad (33,6 %), con factores de riesgo de COVID-19 grave (39,4 %) y comunidades de color (53,5 %).

Los análisis de inmunogenicidad incluyeron una evaluación del cociente de medias geométricas de los títulos (MGT) de la ID50 y de la diferencia en las tasas de respuesta serológica. El análisis del cociente de MGT de la ID50 después de la dosis de refuerzo, en comparación con la serie primaria, cumplió con los criterios de extrapolación inmunológica para una respuesta de refuerzo. La respuesta serológica de un participante se definió como lograr un aumento ≥ 4 veces en la ID50 desde el inicio (antes de la dosis de refuerzo en el estudio 2 y antes de la primera dosis de la serie primaria en el estudio 1).

El límite inferior del IC bilateral del 95 % para la diferencia en las tasas de respuesta serológica entre el estudio 1 y el estudio 2 fue del -16,7 %, lo cual no cumplió con el criterio de extrapolación inmunológica para una respuesta de refuerzo (límite inferior del IC bilateral del 95 % para la diferencia porcentual de ≥ -10 %). Estos análisis se resumen en la Tabla 8 y la Tabla 9.

Tabla 8: Medias geométricas de los títulos de anticuerpos neutralizantes (ID50) contra un pseudovirus que expresa la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (cepa aislada USA_WA1/2020 que porta la mutación D614G) 28 días después de una dosis de refuerzo en el estudio 2 frente a 28 días después de completar la serie primaria en el estudio 1; participantes ≥ 18 años de edad, conjunto de inmunogenicidad según el protocolo*

| Estudio 2 Dosis de refuerzo NError! Reference source not found. = 149 MGTErrror! Reference source not found. (IC del 95 %) | Estudio 1 Serie primaria NError! Reference source not found. = 1053 MGTErrror! Reference source not found. (IC del 95 %) | Cociente de MGT (estudio 2/estudio 1) | Cumplió con los criterios de éxitoError! Reference source not found. |
|---|---|---------------------------------------|--|
| 1802 (1548, 2099) | 1027 (968, 1089) | 1,8 (1,5; 2,1) | Límite inferior del IC del 95 % Criterio $\geq 0,67$: Sí Estimación puntual Criterio $\geq 1,0$: Sí |

* El conjunto de inmunogenicidad según el protocolo incluyó a todos los sujetos que tenían muestras de inmunogenicidad tanto al inicio (o el día 1 del estudio 2 para el estudio 2) como después de la vacunación, que no tenían infección por SARS-CoV-2 al inicio (o el día 1 del estudio 2 para el estudio 2), que no tenían una desviación del protocolo importante que afectara la respuesta inmunitaria, y que tuvieron una evaluación de inmunogenicidad después de la inyección en el punto temporal de interés primario (día 29 para el estudio 2 y día 57 para el estudio 1).

^a Cantidad de sujetos sin datos faltantes en el punto temporal correspondiente.

^b Dada la falta de aleatorización en el estudio 2, el plan de análisis estadístico especificó previamente un modelo de análisis de covarianza para calcular la media geométrica de los títulos que se ajustara a las diferencias en los grupos etarios (<65 años, ≥ 65 años).

^c Se declara la extrapolación inmunológica si el límite inferior del IC bilateral del 95 % para el CMG es $>0,67$ y la estimación puntual del cociente de la MGMC es $\geq 1,0$.

Nota: Los valores de anticuerpos < que el límite inferior de cuantificación (LIC) se reemplazan por $0,5 \times$ LIC. Los valores > que el límite superior de cuantificación (LSC) se reemplazan por el LSC si los valores reales no están disponibles.

MGMC = media geométrica de mínimos cuadrados

CMG = cociente de medias geométricas

Tabla 9: Tasas de respuesta serológica contra un pseudovirus que expresa la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (cepa aislada USA_WA1/2020 que porta la mutación D614G) 28 días después de una dosis de refuerzo en el estudio 2 y 28 días después de completar la serie primaria en el estudio 1; participantes ≥ 18 años de edad, conjunto de inmunogenicidad según el protocolo*

| Estudio 2 Respuesta serológica del refuerzo Reference source not found. N n (%) (IC del 95 %) Reference source not found. | Estudio 1 Respuesta serológica de la serie primaria Reference source not found. N n (%) (IC del 95 %) Reference source not found. | Diferencia en la tasa de respuesta serológica (estudio 2-estudio 1) % (IC del 95 %) Reference source not found. | Cumplió con los criterios de éxito Reference source not found. |
|--|--|---|---|
| 131 (87,9) (81,6; 92,7) | 1033 (98,4) (97,4; 99,1) | -10,5 (-16,7; -6,1) | Límite inferior del IC del 95 % Criterio ≥ -10 %: No |

* El conjunto de inmunogenicidad según el protocolo incluyó a todos los sujetos que tenían muestras de inmunogenicidad tanto al inicio (o el día 1 del estudio 2 para el estudio 2) como después de la vacunación, que no tenían infección por SARS-CoV-2 al inicio (o el día 1 del estudio 2 para el estudio 2), que no tenían una desviación del protocolo importante que afectara la respuesta inmunitaria, y que tuvieron una evaluación de inmunogenicidad después de la inyección en el punto temporal de interés primario (día 29 para el estudio 2 y día 57 para el estudio 1).

- ^a La respuesta serológica se define como un aumento ≥ 4 veces de los títulos de anticuerpos neutralizantes (ID50) contra un pseudovirus desde el inicio (antes de la dosis de refuerzo en el estudio 2 y antes de la dosis 1 en el estudio 1), donde los títulos iniciales $<$ LIC se establecen en LIC para el análisis.
- ^b Cantidad de sujetos sin datos faltantes tanto en el punto temporal del inicio como en el punto temporal de interés posterior al inicio.
- ^c El IC del 95 % se calcula con el método de Clopper-Pearson.
- ^d El IC del 95 % se calcula con los límites de confianza de Miettinen-Nurminen (puntaje).
- ^e Se declara la extrapolación inmunológica si el límite inferior del IC bilateral del 95 % para la diferencia porcentual es > -10 %.

Los participantes del estudio 2 que cumplieron con el aumento ≥ 4 veces en el título posterior a la dosis de refuerzo (87,9 %) tuvieron una MGT inicial más baja de 109 (intervalo de títulos individuales: 9, 4393), mientras que los participantes del estudio 2 que no lograron el aumento ≥ 4 veces en los títulos posteriores al refuerzo tuvieron una MGT inicial más alta de 492 (intervalo de títulos individuales: 162, 2239).

Un análisis descriptivo adicional evaluó las tasas de respuesta serológica mediante los títulos de anticuerpos neutralizantes iniciales antes de la dosis 1 de la serie primaria. Como se muestra en la Tabla 10 a continuación, la tasa de respuesta serológica de la dosis de refuerzo, con respuesta serológica definida como un aumento de al menos 4 veces en relación con el título antes de la dosis 1, fue del 100 %. La diferencia en las tasas de respuesta serológica en este análisis a posteriori fue del 1,6 % (IC del 95 %: -0,9; 2,6).

Tabla 10: Análisis de las tasas de respuesta serológica contra un pseudovirus que expresa la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (cepa aislada USA_WA1/2020 que porta la mutación D614G) 28 días

después de una dosis de refuerzo en el estudio 2 y 28 días después de completar la serie primaria en el estudio 1; participantes ≥ 18 años de edad, conjunto de inmunogenicidad según el protocolo*

| Estudio 2 Respuesta serológica del refuerzo Error! Reference source not found. NError! Reference source not found. = 148 n (%) (IC del 95 %)Error! Reference source not found. | Estudio 1 Respuesta serológica de la serie primaria Error! Reference source not found. NError! Reference source not found. = 1050 n (%) (IC del 95 %)Error! Reference source not found. | Diferencia en la tasa de respuesta serológica (después del refuerzo-después de la serie primaria) % (IC del 95 %)Error! Reference source not found. |
|--|---|--|
| 148 (100) (97,5; 100) | 1033 (98,4) (97,4; 99,1) | 1,6 (-0,9; 2,6) |

- * El conjunto de inmunogenicidad según el protocolo incluyó a todos los sujetos sin datos faltantes al inicio (antes de la dosis 1) y 28 días después del refuerzo en el estudio 2, o 28 días después de la dosis 2 en la serie primaria en el estudio 1, respectivamente; que no tenían infección por SARS-CoV-2 antes del refuerzo en el estudio 2 o al inicio en el estudio 1; que no tenían una desviación del protocolo importante que afectara la respuesta inmunitaria; y que tuvieron una evaluación de inmunogenicidad posterior a la inyección en el punto temporal de interés primario.
- ^a La respuesta serológica se define como un aumento ≥ 4 veces de los títulos de anticuerpos neutralizantes (ID50) contra un pseudovirus desde antes de la dosis 1, donde los títulos iniciales $< LIC$ se establecen en LIC para el análisis.
- ^b Cantidad de sujetos sin datos faltantes al inicio (antes de la dosis 1) y 28 días después del refuerzo en el estudio 2.
- ^c Cantidad de sujetos sin datos faltantes al inicio (antes de la dosis 1) y 28 días después de la dosis 2 en la serie primaria en el estudio 1.
- ^d El IC del 95 % se calcula con el método de Clopper-Pearson.
- ^e El IC del 95 % se calcula con los límites de confianza de Miettinen-Nurminen (puntaje).

Inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 tras la serie primaria de dicha vacuna en participantes de 12 a 17 años de edad

La efectividad de una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en participantes de 12 a 17 años de edad se basó en la comparación de las respuestas inmunitarias, evaluadas por la concentración de anticuerpos neutralizantes contra un pseudovirus que expresa la proteína espicular del SARS-CoV-2 de un aislado de USA_WA1/2020 con la mutación D614G, tras la dosis de refuerzo en este grupo etario que siguió a la serie primaria en adultos de 18 a 25 años de edad.

En una fase abierta del estudio 3, participantes de 12 a 17 años de edad recibieron una única dosis de refuerzo al menos 5 meses después de completar la serie primaria (dos dosis con un mes de diferencia entre ellas). La población del análisis de inmunogenicidad primaria incluyó a 257 participantes con la dosis de refuerzo en el estudio 3 y un subconjunto aleatorio de 295 participantes de 18 a 25 años del estudio 1 que recibieron dos dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 con 1 mes de diferencia entre ellas, Los participantes de los estudios 1 y 3 incluidos en la población de análisis no tenían evidencia serológica o virológica de infección por el SARS-CoV-2 antes de la primera dosis de la serie primaria y antes de la dosis de refuerzo, respectivamente. Entre los participantes de 12 a 17 años de edad evaluados para inmunogenicidad, el 51,0% eran varones, 49,0% eran mujeres, 12,5% eran hispanos o latinos, 87,5% eran blancos, 1,6% negros o afroamericanos, 3,5% asiáticos, 0,0% indios americanos o nativos de Alaska, 0,0% eran nativos de Hawái o isleños del Pacífico, 1,2% eran de otras razas y 5,8% eran multirraciales.

El análisis de inmunogenicidad primario del CMG y la diferencia en las tasas de serorrespuesta después de la dosis de refuerzo en el estudio 3 en comparación con después de la serie primaria en el estudio 1 cumplió con los criterios predefinidos de éxito de extrapolación inmunológica. La serorrespuesta para un participante se definió como el logro de un aumento de 4 veces en la concentración de anticuerpos neutralizantes desde el inicio (antes de la primera dosis de la serie primaria en el estudio 1 y el estudio 3). Estos análisis se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11: Comparación de la concentración media geométrica y la tasa de serorrespuesta contra un pseudovirus que expresa la proteína espicular del SARS-CoV-2 (aislado USA_WA1/2020 con la mutación D614G) 28 días después de la dosis de refuerzo en el estudio 3 (participantes de 12 a 17 años de edad) frente a 28 días después de completar la serie primaria en el estudio 1 (participantes de 18 a 25 años de edad) - subconjuntos de inmunogenicidad por protocolo

| Estudio 3* Dosis de refuerzo N^a=257 CMG (IC del 95 %) | Estudio 1† Serie primaria N^a=294 CMG (IC del 95 %)* | CMG, (estudio 3/estudio 1) | Cumplió con los criterios de éxito |
|--|---|--|---|
| 7172 (6610, 7781) | 1400 (1273, 1541) | 5,1 (4,5, 5,8) | Sí ^b |
| Estudio 3 Dosis de refuerzo Serorrespuesta^c N=257 n/N1 (%) (IC del 95 %)^d | Estudio 1 Serie primaria Serorrespuesta^c N=294 n/N1 (%) (IC del 95 %)^d | Diferencia en la tasa de serorrespuesta (estudio 3 - estudio 1) % (IC del 95 %)^e | Cumplió con el criterio de éxito |
| 257/257 (100) (98,6, 100) | 292/294 (99,3) (97,6, 99,9) | 0,7 (-0,8, 2,4) | Sí ^f |

* El subconjunto de inmunogenicidad por protocolo - SARS-CoV-2 negativo antes del refuerzo para el estudio 3 incluyó a todos los sujetos con muestras de inmunogenicidad antes y después del refuerzo, que no tenían infección por el SARS-CoV-2 antes del refuerzo, no tenían una desviación del protocolo importante que afectara la respuesta inmunitaria y tenían evaluación de inmunogenicidad después del refuerzo en el punto temporal de interés primario (28 días después de la dosis de refuerzo).

† El subconjunto de inmunogenicidad por protocolo para el estudio 1 incluyó a todos los sujetos con muestras de inmunogenicidad al inicio (antes de la vacunación) y después de la vacunación, que no tenían infección por el SARS-CoV-2 al inicio, no tenían una desviación del protocolo importante que afectara la respuesta inmunitaria y tenían evaluación de inmunogenicidad después de la inyección en el punto temporal de interés primario (28 días después de la dosis 2).

^a Cantidad de sujetos sin datos faltantes en el punto temporal correspondiente.

^b Se declara el éxito de la extrapolación inmunológica si el límite inferior del IC bilateral del 95 % para el CMG es $\geq 0,667$ y la estimación puntual del CMG es $\geq 0,8$.

^c La serorrespuesta se define como un aumento de 4 veces de la concentración de anticuerpos neutralizantes contra el pseudovirus desde el inicio (antes de la dosis 1 de la serie primaria en el estudio 3 y el estudio 1), donde se establece la concentración inicial <LIC a LIC para el análisis. N1: cantidad de participantes sin datos faltantes en el inicio antes de la vacunación y 28 días después de la dosis de refuerzo para el estudio 3 o 28 días después de la dosis 2 para el estudio 1.

n: cantidad de participantes que lograron una serorrespuesta a los 28 días después de la dosis de refuerzo para el estudio 3 o 28 días después de la dosis 2 para el estudio 1.

^d El IC del 95 % se calcula mediante el método de Clopper-Pearson.

^e El IC del 95 % se calcula con los límites de confianza (puntaje) de Miettinen-Nurminen.

^f Se declara el éxito de la extrapolación inmunológica si el límite inferior del IC bilateral del 95 % para la diferencia del porcentaje es ≥ -10 %.

Nota: Los valores de anticuerpos < límite inferior de cuantificación (LIC) se reemplazan con $0,5 \times$ LIC. Los valores > límite superior de cuantificación (LSC) se reemplazan con el LSC si no se dispone de los valores reales.

Un análisis descriptivo evaluó las tasas de serorrespuesta con la concentración de anticuerpos neutralizantes antes del refuerzo. La tasa de serorrespuesta con la dosis de refuerzo, con la serorrespuesta definida como al menos un aumento de 4 veces en relación con la concentración antes del refuerzo fue del 96,5 %. La diferencia en las tasas de serorrespuesta en este análisis a posteriori fue de -2,8 % (IC del 95 % -5,9, -0,6).

Inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 tras la serie primaria de dicha vacuna en participantes de 6 a 11 años de edad

La efectividad de una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en participantes de 6 a 11 años de edad se basó en la comparación de las respuestas inmunitarias, evaluadas por la concentración de anticuerpos neutralizantes contra un pseudovirus que expresa la proteína espicular del SARS-CoV-2 de un aislado de USA_WA1/2020 con la mutación D614G, tras la dosis de refuerzo en este grupo etario que siguió a la serie primaria en adultos de 18 a 25 años de edad.

En la fase abierta del estudio 4, participantes de 6 a 11 años de edad recibieron una única dosis de refuerzo al menos 6 meses después de completar la serie primaria (dos dosis con un mes de diferencia entre ellas). La población del análisis de inmunogenicidad primaria incluyó a 95 participantes con la dosis de refuerzo en el estudio 4 y un subconjunto aleatorio de 295 participantes de 18 a 25 años del estudio 1 que recibieron dos dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 con 1 mes de diferencia entre ellas. Los participantes del estudio 1 y 4 incluidos en la población de análisis no tenían evidencia serológica o virológica de infección por el SARS-CoV-2 antes de la primera dosis de la serie primaria y antes de la dosis de refuerzo, respectivamente. Entre los participantes de 6 a 11 años evaluados para inmunogenicidad, el 48,4 % eran varones, 51,6 % eran mujeres, 15,8 % eran hispanos o latinos; 76,8 % blancos; 5,3 % negros o afroamericanos; 5,3 % asiáticos; 1,1 % indios americanos o nativos de Alaska, 1,1 % nativos de Hawái o isleños del Pacífico, 0,0 % eran de otras razas y 7,4 % eran multirraciales.

El análisis de inmunogenicidad primario del CMG y la diferencia en las tasas de serorrespuesta después de la dosis de refuerzo en el estudio 4 en comparación con después de la serie primaria en el estudio 1 cumplió con los criterios predefinidos de éxito de la extrapolación inmunológica. La serorrespuesta para un participante se definió como el logro de un aumento de 4 veces en la concentración de anticuerpos neutralizantes desde el inicio (antes de la primera dosis de la serie primaria en el estudio 4 y el estudio 1). Estos análisis se resumen en la Tabla 12.

Tabla 12: Comparación de la concentración media geométrica y la tasa de serorrespuesta contra un pseudovirus que expresa la proteína espicular del SARS-CoV-2 (aislado USA_WA1/2020 con la mutación D614G) 28 días después de la dosis de refuerzo en el estudio 4 (participantes de 6 a 11 años de edad) frente a 28 días después de completar la serie primaria en el estudio 1 (participantes de 18 a 25 años de edad) - subconjuntos de inmunogenicidad por protocolo

| Estudio 4* Dosis de refuerzo N^a=95 CMG (IC del 95 %)* | Estudio 1† Serie primaria N^a=294 CMG (IC del 95 %)* | CMG,(estudio 4/estudio 1) | Cumplió con el criterio de éxito |
|---|--|--|---|
| 5848 (5000, 6839) | 1400 (1281, 1531) | 4,2 (3,5, 5,0) | Sí ^b |
| Estudio 4 Dosis de refuerzo Serorrespuesta^c N=95 n/N1 (%) (IC del 95 %)^d | Estudio 1 Serie primaria^c N=294 n/N1 (%) (IC del 95 %)^d | Diferencia en la tasa de serorrespuesta (estudio 4 - estudio 1) % (IC del 95 %)^e | Cumplió con el criterio de éxito |
| 88/88 (100) (95,9, 100) | 292/294 (99,3) (97,6, 99,9) | 0,7 (-3,5, 2,4) | Sí ^f |

* El subconjunto de inmunogenicidad por protocolo - SARS-CoV-2 negativo antes del refuerzo para el estudio 4 incluyó a todos los sujetos con muestras de inmunogenicidad antes y después del refuerzo, que no tenían infección por el SARS-CoV-2 antes del refuerzo, no tenían una desviación del protocolo importante que afectara la respuesta inmunitaria y tenían evaluación de inmunogenicidad después del refuerzo en el punto temporal de interés primario (28 días después de la dosis de refuerzo).

† El subconjunto de inmunogenicidad por protocolo para el estudio 1 incluyó a todos los sujetos con muestras de inmunogenicidad al inicio (antes de la vacunación) y después de la vacunación, que no tenían infección por el SARS-CoV-2 al inicio, no tenían una desviación del protocolo importante que afectara la respuesta inmunitaria y tenían evaluación de inmunogenicidad después de la inyección en el punto temporal de interés primario (28 días después de la dosis 2).

^a Cantidad de sujetos sin datos faltantes en el punto temporal correspondiente.

^b Se declara el éxito de la extrapolación inmunológica si el límite inferior del IC bilateral del 95 % para el CMG es $\geq 0,667$.

^c La serorrespuesta se define como un aumento de 4 veces de la concentración de anticuerpos neutralizantes contra el pseudovirus desde el inicio (antes de la dosis 1 de la serie primaria en el estudio 4 y el estudio 1), donde se establece la concentración inicial <LIC a LIC para el análisis. N1: cantidad de participantes sin datos faltantes en el inicio antes de la vacunación y 28 días después de la dosis de refuerzo para el estudio 4 o 28 días después de la dosis 2 para el estudio 1.

n: cantidad de participantes que lograron una serorrespuesta a los 28 días después de la dosis de refuerzo para el estudio 4 o 28 días después de la dosis 2 para el estudio 1.

^d El IC del 95 % se calcula mediante el método de Clopper-Pearson.

^e El IC del 95 % se calcula con los límites de confianza (puntaje) de Miettinen-Nurminen.

^f Se declara el éxito de la extrapolación inmunológica si el límite inferior del IC bilateral del 95 % para la diferencia del porcentaje es ≥ -10 %.

Nota: Los valores de anticuerpos < límite inferior de cuantificación (LIC) se reemplazan con $0,5 \times$ LIC. Los valores > límite superior de cuantificación (LSC) se reemplazan con el LSC si no se dispone de los valores reales.

Un análisis descriptivo evaluó las tasas de serorrespuesta con la concentración de anticuerpos neutralizantes antes del refuerzo. La tasa de serorrespuesta con la dosis de refuerzo, con la serorrespuesta definida como al menos un aumento de 4 veces en relación con la concentración antes del refuerzo, fue del 92,6%. La diferencia en las tasas de serorrespuesta en este análisis a posteriori fue de -6,7% (IC del 95 % -13,8, -2,7).

Inmunogenicidad de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 administrada como primera dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna contra COVID-19 autorizada o aprobada

La eficacia de una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en personas que completaron la vacunación primaria con otra vacuna contra COVID-19 autorizada o aprobada (dosis de refuerzo heteróloga) se infiere de la seguridad de los datos de inmunogenicidad que respaldan la eficacia de una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 administrada después de completar una serie primaria de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y de los datos de inmunogenicidad de un ensayo clínico abierto independiente de fase 1/2 (NCT04889209) realizado en los Estados Unidos que evaluó una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19. La dosis de refuerzo que recibieron los participantes del estudio contenía el doble de la cantidad de ARNm que la dosis de refuerzo autorizada de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19. En este estudio, los adultos que habían completado la vacunación primaria con una serie de 2 dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (N = 151), una dosis única de la vacuna de Janssen contra el COVID-19 (N = 156) o una serie de 2 dosis de la vacuna contra COVID-19 de Pfizer-BioNTech (N = 151) al menos 12 semanas (intervalo de 12 a 20 semanas) antes de la inscripción y que no informaron antecedentes de infección por SARS-CoV-2 fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir una dosis de refuerzo de una de tres vacunas: vacuna SPIKEVAX contra COVID-19, vacuna de Janssen contra el COVID-19 o vacuna contra COVID-19 de Pfizer-BioNTech. Los títulos de anticuerpos neutralizantes, medidos por un ensayo de neutralización de pseudovirus usando un lentivirus que expresa la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 con la mutación D614G, se evaluaron el día 1 antes de la administración de la dosis de refuerzo y el día 15 después de la dosis de refuerzo. Se demostró una respuesta de refuerzo a la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19, independientemente de la vacuna utilizada para la vacunación primaria.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Solo para inyección intramuscular.

La información de almacenamiento, preparación y administración de esta Información de prescripción corresponde a la vacuna Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 para personas de 6 años de edad o más suministrada en un vial multidosis con tapa azul oscuro y etiqueta con borde gris.

Preparación para la administración

- Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 se suministra como suspensión congelada que no contiene conservantes y que debe descongelarse antes de su administración.
- Verificar que la etiqueta del vial diga Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5
- Descongelar cada vial antes de usarlo siguiendo las instrucciones a continuación.

Instrucciones de descongelación

| Descongelación en refrigerador | Descongelación a temperatura ambiente |
|---|--|
| Descongelar a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas. Dejar reposar cada vial a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de la administración. | Alternativamente, descongelar a una temperatura de entre 15 °C y 25 °C durante 45 minutos. |

- Después de descongelar, no volver a congelar.
- Girar suavemente el vial después de descongelarlo y entre cada extracción. **No agitar.** No diluir la vacuna.

- Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y cambio de color antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.
- Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 es una suspensión de color blanco a blanquecino. Puede contener partículas blancas o translúcidas relacionadas con el fármaco. No administrar si la vacuna tiene otro color o contiene otras partículas.
- Una dosis de refuerzo para personas de 12 años de edad o más es de 0,5 ml.
- La dosis de refuerzo para niños de 6 a 11 años de edad es de 0,25 ml.
- Si se retiran solo dosis de 0,5 ml, cada vial multidosis contiene 5 dosis de refuerzo.
- Si se retiran solo dosis de 0,25 ml, cada vial de dosis múltiple contiene 10 dosis de refuerzo.
- Tanto la dosis de 0,5 ml como la de 0,25 ml pueden retirarse del mismo vial multidosis.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,5 ml o 0,25 ml, desechar el vial y el contenido. No mezclar el sobrante de vacuna de varios viales.
- Después de haber retirado la primera dosis de refuerzo, el vial debe mantenerse a una temperatura de entre 2 °C y 25 °C. Anotar la fecha y hora del primer uso en la etiqueta del vial. Desechar el vial después de 12 horas. No volver a congelar.

Administración

Administrar la vacuna por vía intramuscular.

Dosificación y calendario

Se puede administrar una sola dosis de refuerzo de Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 al menos 2 meses después de finalizar la vacunación primaria o de recibir la dosis de refuerzo más reciente con cualquier vacuna monovalente contra COVID-19 autorizada o aprobada.

- Para personas a partir de los 12 años de edad, una dosis única de refuerzo es de 0,5 ml.
- Para niños de 6 a 11 años de edad, una dosis única de refuerzo es de 0,25 ml.

CONTRAINDICACIONES

No administrar Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 a personas con antecedentes conocidos de reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a algún componente de la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19 [consultar Descripción].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Manejo de las reacciones alérgicas agudas

Se debe disponer inmediatamente de tratamiento médico adecuado para manejar las reacciones alérgicas inmediatas en caso de que se produzca una reacción anafiláctica aguda tras la administración de Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5.

Monitorear a los receptores de la vacuna Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 para detectar reacciones adversas inmediatas.

Miocarditis y pericarditis

Los datos de seguridad posteriores a la comercialización de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 son relevantes para la vacuna Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5, ya que estas vacunas se fabrican mediante el mismo proceso.

Los datos posteriores a la comercialización con las vacunas monovalentes de ARNm contra COVID-19 autorizadas o aprobadas demuestran un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis, particularmente dentro de la primera semana después de recibir la segunda dosis de la serie primaria o la primera dosis de refuerzo, y la mayoría de las dosis de refuerzo probablemente se administren al menos 5 meses después de completar la vacunación primaria. Para la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19, el riesgo observado es más alto en hombres de 18 a 24 años de edad. Aunque algunos casos requirieron cuidados intensivos, los datos disponibles del seguimiento a corto plazo sugieren que, en la mayoría de las personas, los síntomas se han resuelto con un manejo conservador. Aún no hay información disponible sobre posibles secuelas a largo plazo.

Algunos análisis observacionales de los datos posteriores a la comercialización, pero no todos, sugieren que puede haber un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis en hombres menores de 40 años después de la segunda dosis de la serie primaria de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en relación con otras vacunas de ARNm contra COVID-19 autorizadas o aprobadas.

Síncope

Puede producirse síncope (desmayo) asociado con la administración de vacunas inyectables. Se deben implementar procedimientos para evitar lesiones por desmayos.

Inmunocompetencia alterada

Las personas inmunodeprimidas, incluidas las personas que reciben terapia con inmunosupresores, pueden tener una disminución de la respuesta a la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna

Es posible que la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19 no proteja a todos los receptores de la vacuna.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No hay datos para evaluar la administración concomitante de la vacuna Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 con otras vacunas.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Exposición durante el embarazo

Se recomienda a las mujeres que recibieron Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 durante el embarazo que se contacten con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367.

Resumen de riesgos

Todos los embarazos conllevan un riesgo de malformación congénita, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de malformaciones congénitas importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente. Los datos disponibles sobre la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 administrada a mujeres embarazadas son insuficientes como para informar riesgos asociados con la vacuna en el embarazo. No se dispone de datos sobre la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19 administrada a mujeres embarazadas.

En un estudio de toxicidad durante el desarrollo, 0,2 ml de una formulación de la vacuna, que contenía la misma cantidad de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) con nucleósidos modificados (100 mcg) y otros ingredientes incluidos en una sola dosis de la serie primaria de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 para personas de 12 años de edad o más, se administraron a ratas hembra por vía intramuscular en cuatro ocasiones: 28 y 14 días antes del apareamiento, y en los días 1 y 13 de gestación. En el estudio, no se informaron efectos adversos relacionados con la vacuna en la fertilidad de las hembras, el desarrollo fetal ni el desarrollo posnatal.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos disponibles para evaluar los efectos de la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19 en bebés lactantes ni en la producción/excreción de leche materna.

Uso pediátrico

Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 está autorizada para usar en personas de 6 a 17 años edad. Esta autorización se basa en la seguridad de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en personas a partir de los 6 meses de edad, los datos de efectividad con la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en personas a partir de los 6 años de edad y los datos de seguridad e inmunogenicidad con la vacuna bivalente (Original y ómicron BA.1) en adultos.

Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 no está autorizada para su uso en personas menores de 6 años de edad.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) incluyeron a participantes de 65 años de edad o más, y sus datos contribuyen a la evaluación general de la seguridad y la eficacia de la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19 [*consultar Resumen de seguridad general y Resultados de ensayos clínicos y datos de respaldo*]. Se informaron algunas reacciones adversas locales y sistémicas en una proporción más baja en participantes de 65 años de edad o más que en participantes de 18 a 64 años de edad [*consultar el Resumen de seguridad general*].

En un estudio clínico de fase 3 en curso (estudio 1) de la dosificación de la serie primaria de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19, el 24,8 % (n = 7520) de los participantes tenía 65 años de edad o más y el 4,6 % (n = 1399) de los participantes tenía 75 años de edad o más.

En un estudio clínico de fase 2/3 en curso (estudio 5) de una sola dosis de refuerzo de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1), el 39,8 % (n = 174) tenía 65 años de edad o más.

En un estudio clínico de fase 2 (estudio 2) de una sola dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19, el 22,2 % (n = 38) de los participantes tenía 65 años de edad o más.

REACCIONES ADVERSAS

RESUMEN DE SEGURIDAD GENERAL

Los proveedores de vacunación deben notificar los eventos adversos de vacunas todos los errores de administración de la vacuna, todos los eventos adversos graves, los casos de miocarditis, los casos de pericarditis, los casos de síndrome inflamatorio multisistémico (SIM) en adultos y niños y los casos de hospitalización o muerte por COVID-19 después de la administración de la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19.

La seguridad de una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19 se basa en:

- los datos de seguridad de un estudio clínico en el que se evaluó una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19 (original y ómicron BA.1).
- los datos de seguridad de ensayos clínicos en los que se evaluó la vacunación primaria y de refuerzo con la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19;¹ y
- los datos de seguridad posteriores a la comercialización de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19.

Los datos de seguridad acumulados con la vacuna SPIKEVAX bivalente (original y ómicron BA.1) y con la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 son relevantes para la vacuna Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5, ya que estas vacunas se fabrican mediante el mismo proceso. La vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) contenía 25 mcg de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) con nucleósidos modificados que codifica la glucoproteína espicular (S) estabilizada por fusión de la cepa Wuhan-Hu-1 del SARS-CoV-2 (original) y 25 mcg de ARNm que codifica la glucoproteína S del linaje BA.1 de la variante ómicron del SARS-CoV-2, con un total de 50 mcg de ARNm por dosis. Esta es la misma cantidad total de ARNm por dosis que una dosis de la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19 para personas a partir de los 12 años de edad y que una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19, y la mitad de la cantidad total de ARNm que la dosis de la serie primaria de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 para personas de 12 años de edad o más.

La cantidad total de ARNm que contiene una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19 para niños de 6 a 11 años de edad es la mitad de la cantidad total de ARNm que contiene una dosis de refuerzo para personas a partir de los 12 años de edad.

En un estudio clínico, las reacciones adversas en participantes de 18 años de edad o más, después de la administración de una dosis de refuerzo de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) incluyeron dolor en el lugar de la inyección (77,3 %), fatiga (54,9 %), dolor de cabeza (43,9 %), mialgia (39,6 %), artralgia (31,1 %), escalofríos (23,8 %), hinchazón/sensibilidad axilar (17,4 %), náuseas/vómitos (10,3 %), eritema en el lugar de la inyección (6,9 %), hinchazón en el lugar de la inyección (6,9 %) y fiebre (4,4 %).

Se ha informado anafilaxia y otras reacciones alérgicas graves, miocarditis, pericarditis y síncope después de la administración de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 fuera de los ensayos clínicos.

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otra vacuna y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En cinco ensayos clínicos (NCT04283461, NCT04405076, NCT04470427, NCT04649151, NCT04796896), aproximadamente 40.000 participantes de 6 meses de edad o más recibieron al menos una dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19. En un ensayo clínico (NCT04927065), aproximadamente 400 participantes de 18 años de edad o más recibieron una dosis de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1).

El estudio 1 (NCT04470427) es un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador, realizado en los Estados Unidos y que incluyó 30.346 participantes de 18 años de edad o más que recibieron al menos una dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (n = 15.184) o placebo (n = 15.162).

El estudio 2 (NCT04405076) es un estudio de fase 2, aleatorizado, ciego para el observador, controlado con placebo, de confirmación de dosis, que incluyó una fase abierta con 171 participantes de 18 años de edad o más que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 6 meses (intervalo de 5,8 a 8,5 meses) después de recibir la segunda dosis de la serie primaria. El estudio 3 (NCT04649151) es un ensayo clínico de fase 2/3, con múltiples partes. La primera parte del ensayo fue un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador, realizado en los Estados Unidos, que incluyó 3726 participantes de 12 a 17 años de edad que recibieron al menos una dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (n = 2486) o placebo (n = 1240). El ensayo pasó a ser un estudio abierto en el cual 1364

¹ La vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 es una vacuna monovalente que codifica la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 original únicamente.

participantes de 12 a 17 años de edad recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 al menos 5 meses después de la segunda dosis de la serie primaria. El estudio 4 (NCT04796896) es un ensayo clínico de fase 2/3 de múltiples partes. El estudio incluye un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador, realizado en los Estados Unidos y Canadá, con 10.390 participantes de 6 meses a 11 años de edad que recibieron al menos una dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (n = 7799) o placebo (n = 2591). El protocolo del ensayo se enmendó para incluir una fase de dosis de refuerzo abierta que incluyó a 1294 participantes de 6 a 11 años de edad que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 al menos 6 meses después de la segunda dosis de la serie primaria. El estudio 5 (NCT04927065) es un estudio abierto de fase 2/3 en el que 437 participantes de 18 años de edad o más, que habían recibido una serie primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19, recibieron una segunda dosis de refuerzo con la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) al menos 3 meses después de la primera dosis de refuerzo.

Vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) administrada como segunda dosis de refuerzo

El estudio 5 (NCT04927065), un estudio abierto de fase 2/3 realizado en los Estados Unidos, evaluó la inmunogenicidad, seguridad y reactogenicidad de una dosis de refuerzo de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1), en comparación con una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19, cuando se administró como segunda dosis de refuerzo a participantes de 18 años de edad o más que habían recibido previamente una serie primaria y una primera dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 al menos 3 meses antes. El grupo de análisis de seguridad incluyó 437 participantes en el grupo de dosis de refuerzo de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) y 377 participantes en el grupo de dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19.

La mediana de la edad de la población fue de 60 años (intervalo 20-96); 490 (60,2 %) participantes tenían entre 18 y 64 años y 324 (39,8 %) tenían 65 años o más. En general, el 44,8 % eran hombres, el 55,2 % eran mujeres, el 10,2 % eran hispanos o latinos, el 86,4 % eran blancos, el 7,4 % eran afroamericanos, el 3,7 % eran asiáticos, el 0,1 % eran indios americanos o nativos de Alaska, el 0,1 % eran nativos de Hawái o isleños del Pacífico, el 0,6 % eran de otras razas y el 1,1 % eran multirraciales. Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) y aquellos que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19. Después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte del 27 de abril de 2022, la mediana del tiempo de seguimiento fue de 43 días entre los receptores de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) y de 57 días entre los receptores de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19.

Reacciones adversas declaradas a solicitud

Se solicitó que se registraran las reacciones adversas locales y sistémicas y el uso de medicamentos antipiréticos en un diario electrónico durante 7 días después de cada inyección (es decir, el día de la vacunación y los 6 días siguientes) entre los participantes que recibieron la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) y los participantes que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19. Se hizo un seguimiento de los eventos que persistieron durante más de 7 días hasta su resolución.

La Tabla 13 y la Tabla 14 presentan la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas a solicitud que se informaron en los 7 días posteriores a una segunda dosis de refuerzo con la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) en comparación con la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en participantes de 18 a <65 años y ≥65 años.

Tabla 13 Cantidad y porcentaje de participantes de 18 a 64 años de edad con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas a solicitud que comenzaron dentro de los 7 días posteriores a una segunda dosis de refuerzo con la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) en comparación con una segunda dosis de refuerzo con la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (conjunto de seguridad con declaraciones a solicitud)*

| | Vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) Dosis de refuerzo (N = 263) n (%) | Vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 Dosis de refuerzo (N = 211) n (%) |
|--|---|--|
| Reacciones adversas locales | | |
| Dolor | 231 (87,8) | 175 (82,9) |
| Dolor, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 2 (0,8) | 4 (1,9) |
| Hinchazón/sensibilidad axilar | 56 (21,3) | 39 (18,5) |
| Hinchazón/sensibilidad axilar, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 0 (0) | 4 (1,9) |
| Hinchazón (dureza) \geq 25 mm | 22 (8,4) | 15 (7,1) |
| Hinchazón (dureza), grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 4 (1,5) | 2 (0,9) |
| Eritema (enrojecimiento) \geq 25 mm | 20 (7,6) | 10 (4,7) |
| Eritema (enrojecimiento), grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 7 (2,7) | 1 (0,5) |
| Reacciones adversas sistémicas | | |
| Fatiga | 154 (58,6) | 115 (54,5) |
| Fatiga, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 10 (3,8) | 7 (3,3) |
| Dolor de cabeza | 129 (49,0) | 100 (47,4) |
| Dolor de cabeza, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 4 (1,5) | 1 (0,5) |
| Mialgia | 113 (43,0) | 90 (42,7) |
| Mialgia, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 9 (3,4) | 8 (3,8) |
| Artralgia | 87 (33,1) | 69 (32,7) |
| Artralgia, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 3 (1,1) | 2 (0,9) |
| Escalofríos | 64 (24,3) | 54 (25,6) |
| Escalofríos, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 1 (0,4) | 0 (0) |
| Náuseas/vómitos | 35 (13,3) | 27 (12,8) |
| Fiebre | 10 (3,8) | 10 (4,7) |
| Fiebre, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 1 (0,4) | 0 (0) |
| Uso de antipiréticos o analgésicos | 104 (39,5) | 67 (31,8) |

* Los 7 días incluyeron el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de medicamentos antipiréticos o analgésicos se recopilaron en el diario electrónico. El conjunto de seguridad con declaraciones a solicitud consistió en participantes que recibieron una dosis de refuerzo y aportaron datos de reacciones adversas declaradas a solicitud. La ausencia de filas de reacciones adversas de grado 3 o grado 4 indica que no se informaron eventos.

^a Dolor e hinchazón/sensibilidad axilar de grado 3: se define como cualquier uso de analgésicos recetados; impide la actividad diaria.

^b Hinchazón y eritema de grado 3: se define como >100 mm/ >10 cm.

^c Fatiga, mialgia, artralgia de grado 3: se define como significativa; impide la actividad diaria.

^d Dolor de cabeza de grado 3: se define como significativo; cualquier uso de analgésicos recetados; impide la actividad diaria.

^e Escalofríos de grado 3: se define como que impide la actividad diaria y requiere intervención médica.

^f Fiebre de grado 3: se define como $\geq 39,0^{\circ}$ a $\leq 40,0^{\circ}$ C/ $\geq 102,1^{\circ}$ a $\leq 104,0^{\circ}$ F.

Tabla 14: Cantidad y porcentaje de participantes ≥ 65 años de edad con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas a solicitud que comenzaron dentro de los 7 días posteriores a una segunda dosis de refuerzo con la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) en comparación con una segunda dosis de refuerzo con la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (conjunto de seguridad con declaraciones a solicitud)*

| | Vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) Dosis de refuerzo (N = 174) n (%) | Vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 Dosis de refuerzo (N = 140) n (%) |
|--|---|--|
| Reacciones adversas locales | | |
| Dolor | 107 (61,5) | 94 (67,1) |
| Dolor, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 2 (1,1) | 0 (0) |
| Hinchazón/sensibilidad axilar | 20 (11,5) | 15 (10,7) |
| Hinchazón/sensibilidad axilar, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 1 (0,6) | 0 (0) |
| Hinchazón (dureza) ≥ 25 mm | 8 (4,6) | 8 (5,7) |
| Hinchazón (dureza), grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 1 (0,6) | 3 (2,1) |
| Eritema (enrojecimiento) ≥ 25 mm | 10 (5,7) | 3 (2,1) |
| Eritema (enrojecimiento), grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 2 (1,1) | 1 (0,7) |
| Reacciones adversas sistémicas | | |
| Fatiga | 86 (49,4) | 65 (46,8) |
| Fatiga, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 5 (2,9) | 4 (2,9) |
| Mialgia | 60 (34,5) | 45 (32,4) |
| Mialgia, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 1 (0,6) | 5 (3,6) |
| Dolor de cabeza | 63 (36,2) | 44 (31,7) |
| Dolor de cabeza, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 1 (0,6) | 1 (0,7) |
| Artralgia | 49 (28,2) | 42 (30,2) |
| Artralgia, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 1 (0,6) | 1 (0,7) |
| Escalofríos | 40 (23,0) | 20 (14,4) |
| Escalofríos, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 0 (0) | 1 (0,7) |
| Náuseas/vómitos | 10 (5,7) | 8 (5,8) |
| Náuseas/vómitos, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 1 (0,6) | 0 (0) |
| Fiebre | 9 (5,2) | 2 (1,4) |
| Uso de antipiréticos o analgésicos | 46 (26,4) | 40 (28,6) |

* Los 7 días incluyeron el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de medicamentos antipiréticos o analgésicos se recopilaron en el diario electrónico. El conjunto de seguridad con declaraciones a solicitud consistió en participantes que recibieron una dosis de refuerzo y aportaron datos de reacciones adversas declaradas a solicitud. La ausencia de filas de reacciones adversas de grado 3 o grado 4 indica que no se informaron eventos.

^a Dolor e hinchazón/sensibilidad axilar de grado 3: se define como cualquier uso de analgésicos recetados; impide la actividad diaria.

^b Hinchazón y eritema de grado 3: se define como >100 mm/ >10 cm.

^c Fatiga, mialgia, artralgia de grado 3: se define como significativa; impide la actividad diaria.

^d Dolor de cabeza de grado 3: se define como significativo; cualquier uso de analgésicos recetados; impide la actividad diaria.

^e Escalofríos de grado 3: se define como que impide la actividad diaria y requiere intervención médica.

^f Náuseas/vómitos de grado 3: se define como que impide la actividad diaria; requiere hidratación intravenosa ambulatoria.

La mediana de la duración de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas a solicitud fue de 2 días en los participantes que recibieron cualquiera de las dosis de refuerzo de la vacuna.

Eventos adversos declarados de forma espontánea

Se monitoreó a los participantes para detectar eventos adversos declarados de forma espontánea durante un máximo de 28 días después de la dosis de refuerzo. Los eventos adversos graves y los eventos adversos que reciban atención médica se registrarán durante todo el estudio. Hasta el 27 de abril de 2022, entre los participantes que habían recibido una dosis de refuerzo (vacuna bivalente [original y ómicron BA.1] = 437, vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 = 377), el 18,5 % de los participantes (n = 81) que recibieron la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) y el 20,7 % de los participantes (n = 78) que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 informaron eventos adversos declarados de forma espontánea que ocurrieron dentro de los 28 días posteriores a la vacunación. En estos análisis, el 99,9 % de los participantes del estudio tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis de refuerzo. La incidencia de eventos adversos declarados de forma espontánea fue similar entre los grupos de vacunas y no se identificaron nuevas inquietudes de seguridad.

Eventos adversos graves

Hasta el 27 de abril de 2022, la mediana de la duración del seguimiento fue de 43 días entre los receptores de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) y de 57 días entre los receptores de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19. El 0,7 % (n = 3) de los participantes que recibieron la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) y el 0,3 % (n = 1) de los participantes que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 informaron eventos adversos graves. Ninguno de los eventos del grupo de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) ni del grupo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 se consideró relacionado con la vacuna.

Vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 administrada en una serie primaria de dos dosis

Participantes de 18 años de edad o más

Se evaluó la seguridad de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en un ensayo clínico en curso, de fase 3, aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador, realizado en los Estados Unidos con 30.346 participantes de 18 años de edad o más que recibieron al menos una dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (n = 15.184) o placebo (n = 15.162) (estudio 1, NCT04470427). Tras la emisión de la autorización de uso de emergencia (18 de diciembre de 2020) para la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19, se abrió el ciego de los participantes por fases durante un período de meses para ofrecer la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 a los participantes que habían recibido el placebo. La mediana de la duración del seguimiento de seguridad después de la segunda inyección durante la fase a ciego fue de 4 meses. La mediana de la duración del seguimiento de seguridad después de la segunda inyección, incluida la fase a ciego y la fase abierta, fue de 6 meses.

En el estudio 1, la mediana de la edad de la población fue de 52 años (intervalo 18-95); 22.826 (75,2 %) participantes tenían entre 18 y 64 años y 7520 (24,8 %) tenían 65 años de edad o más. En general, el 52,6 % de los participantes eran hombres, el 47,4 % eran mujeres, el 20,5 % eran hispanos o latinos, el 79,2 % eran blancos, el 10,2 % eran afroamericanos, el 4,6 % eran asiáticos, el 0,8 % eran indios americanos o nativos de Alaska, el 0,2 % eran nativos de Hawái o isleños del Pacífico, el 2,0 % eran de otras razas y el 2,1 % eran multirraciales. Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y aquellos que recibieron el placebo.

Eventos adversos declarados de forma espontánea

Se monitoreó a los participantes para detectar eventos adversos declarados de forma espontánea durante 28 días después de cada dosis. Los eventos adversos graves y los eventos adversos que reciban atención médica se registrarán durante todo el estudio (2 años). Entre los 30.346 participantes que habían recibido al menos 1 dosis de la vacuna (N = 15.184) o el placebo (N = 15.162), el 31,3 % de los participantes (n = 4752) que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y el 28,6 % de los participantes (n = 4338) que recibieron el placebo informaron eventos adversos declarados de forma espontánea que ocurrieron dentro de los 28 días posteriores a cualquier vacunación.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 1,7 % de los receptores de la vacuna y el 0,8 % de los receptores del placebo informaron eventos relacionados con linfadenopatía. Estos eventos incluyeron linfadenopatía, linfadenitis, dolor en los ganglios linfáticos, linfadenopatía en el lugar de la vacunación, linfadenopatía en el lugar de la inyección y masa axilar.

Durante el período de seguimiento de 7 días de cualquier vacunación, 6 participantes en el grupo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 informaron eventos de hipersensibilidad de erupción en el lugar de la inyección o urticaria en el lugar de la inyección, probablemente relacionados con la vacunación, y ninguno en el grupo de placebo. Se informaron reacciones tardías en el lugar de la inyección que comenzaron >7 días después de la vacunación en el 1,4 % de los receptores de la vacuna y en el 0,7 % de los receptores del placebo. Las reacciones tardías en el lugar de la inyección incluyeron dolor, eritema e hinchazón, y probablemente estén relacionadas con la vacunación.

En la parte a ciego del estudio, hubo 8 informes de parálisis facial (incluida parálisis de Bell) en el grupo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y 3 en el grupo del placebo. En el período de seguimiento de 28 días, hubo dos casos de parálisis facial en el grupo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19, que se produjeron 8 y 22 días después de la vacunación, respectivamente, y uno en el grupo de placebo, que se produjo 17 días después de la vacunación. La información disponible actualmente sobre la parálisis facial es insuficiente como para determinar una relación causal con la vacuna.

En la parte a ciego del estudio, hubo 50 informes de herpes zóster en el grupo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y 23 en el grupo del placebo. En el período de 28 días después de cualquier vacunación, hubo 22 casos de herpes zóster en el grupo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y 15 en el grupo del placebo. La información disponible actualmente sobre el herpes zóster es insuficiente como para determinar una relación causal con la vacuna.

No hubo otros patrones notables ni desequilibrios numéricos entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de eventos adversos (incluidos otros eventos neurológicos, neuroinflamatorios y trombóticos) que pudieran sugerir una relación causal con la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19.

Eventos adversos graves

Durante la fase a ciego del estudio, el 1,8 % (n = 268) de los participantes que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y el 1,9 % (n = 292) de los participantes que recibieron el placebo informaron eventos adversos graves.

Hubo tres eventos adversos graves de angioedema/hinchazón facial en el grupo de la vacuna en receptores con antecedentes de inyección de rellenos dermatológicos. El inicio de la hinchazón se informó entre 1 y 2 días después de la segunda dosis y probablemente estuvo relacionado con la vacunación.

No hubo otros patrones notables ni desequilibrios entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de eventos adversos graves (incluidos eventos neurológicos, neuroinflamatorios y trombóticos) que pudieran sugerir una relación causal con la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19.

Adolescentes de 12 a 17 años de edad

Se recopilaron los datos de seguridad de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en adolescentes en un ensayo clínico en curso, de fase 2/3 con múltiples partes. La primera parte del ensayo fue un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador, realizado en los Estados Unidos con 3726 participantes de 12 a 17 años de edad que recibieron al menos una dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (n = 2486) o placebo (n = 1240) (estudio 3, NCT04649151). En general, el 51,4 % eran adolescentes de sexo masculino, el 48,6 % eran adolescentes de sexo femenino, el 11,6 % eran hispanos o latinos, el 83,9 % eran blancos, el 3,4 % eran afroamericanos, el 5,9 % eran asiáticos, el 0,5 % eran indios americanos o nativos de Alaska, <0,1 % eran nativos de Hawái o isleños del Pacífico, el 1,0 % eran de otras razas y el 4,5 % eran multirraciales.

Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y aquellos que recibieron el placebo.

Eventos adversos declarados de forma espontánea

Se monitoreó a los participantes para detectar eventos adversos declarados de forma espontánea durante un máximo de 28 días después de cada dosis. Los eventos adversos graves y los eventos adversos que reciban atención médica se registrarán durante todo el estudio. Hasta el 8 de mayo de 2021, entre los participantes que habían recibido al menos 1 dosis de la vacuna o del placebo (vacuna = 2486, placebo = 1240), el 20,5 % de los participantes (n = 510) que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y el 15,9 % de los participantes (n = 197) que recibieron el placebo informaron eventos adversos declarados de forma espontánea que ocurrieron dentro de los 28 días posteriores a cada vacunación. En estos análisis, el 97,3 % de los participantes del estudio tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2.

Un adolescente de sexo masculino y 14 años de edad experimentó una probable miocarditis con inicio de los síntomas 1 día después de la dosis 2 de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19. Los síntomas se resolvieron después de 8 días y no se observaron secuelas a los 5 meses. No hubo casos de miocarditis entre los receptores del placebo.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 5,0 % de los receptores de la vacuna y el 0,5 % de los receptores del placebo informaron eventos relacionados con linfadenopatía que no necesariamente se registraron en el diario electrónico de 7 días. Estos eventos incluyeron linfadenopatía, linfadenopatía en el lugar de la vacunación y linfadenopatía en el lugar de la inyección, que probablemente estuvieron relacionados con la vacunación.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 1,8 % de los receptores de la vacuna y el 0,6 % de los receptores del placebo informaron eventos adversos de hipersensibilidad. Los eventos de hipersensibilidad en el grupo de la vacuna incluyeron erupción en el lugar de la inyección y urticaria en el lugar de la inyección, que probablemente estén relacionados con la vacunación. Se informaron reacciones tardías en el lugar de la inyección que comenzaron >7 días después de la vacunación en el 0,9 % de los receptores de la vacuna y en ningún receptor del placebo. Las reacciones tardías en el lugar de la inyección incluyeron dolor, eritema e hinchazón, y probablemente estén relacionadas con la vacunación.

No hubo otros patrones notables ni desequilibrios numéricos entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de eventos adversos que pudieran sugerir una relación causal con la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19.

Eventos adversos graves

Hasta el 8 de mayo de 2021, el 0,2 % (n = 6) de los participantes que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y el 0,2 % (n = 2) de los participantes que recibieron el placebo informaron eventos adversos graves. En estos análisis, el 97,3 % de los participantes del estudio tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2, y la mediana del tiempo de seguimiento para todos los participantes fue de 53 días después de la dosis 2.

No hubo ningún patrón notable ni desequilibrio entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de eventos adversos graves que pudieran sugerir una relación causal con la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19.

Otros análisis de seguridad

Los participantes del estudio 3 comenzaron a ingresar en una fase observacional abierta después del 10 de mayo de 2021. Se realizó un análisis de seguridad a largo plazo en participantes del estudio 3 que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (n = 2486) con una fecha de corte del 31 de enero de 2022. En estos análisis, la mediana de la duración del seguimiento, incluidas las fases a ciego y abierta, fue de 312 días

después de la dosis 2 y el 95,6 % de los participantes del estudio han tenido al menos 6 meses de seguimiento después de la dosis 2. Hasta la fecha de corte, no hubo eventos adversos graves con una relación causal con la vacuna.

Personas de 6 a 11 años de edad

Los datos de seguridad de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 de la parte cegada del estudio 4 incluyeron datos de 4002 participantes de 6 a 11 años de edad que recibieron al menos una dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (n = 3007) o placebo (n = 995). Hasta la fecha de corte de los datos del 10 de noviembre de 2021, la mediana de la duración del seguimiento de seguridad a ciego fue de 51 días después de la dosis 2, y se había hecho el seguimiento en 1284 participantes durante al menos 2 meses después de la dosis 2 (vacuna = 1006, placebo = 218).

Las características demográficas en el estudio 4 fueron similares entre los participantes que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y aquellos que recibieron el placebo. En general, el 50,8 % eran niños, el 49,2 % eran niñas, el 18,5 % eran hispanos o latinos, el 65,6 % eran blancos, el 10,0 % eran afroamericanos, el 9,9 % eran asiáticos, el 0,4 % eran indios americanos o nativos de Alaska, <0,1 % eran nativos de Hawái o isleños del Pacífico, el 2,1 % eran de otras razas y el 10,6 % eran multirraciales.

Eventos adversos declarados de forma espontánea

Se monitoreó a los participantes para detectar eventos adversos declarados de forma espontánea durante un máximo de 28 días después de cada dosis. Los eventos adversos graves y los eventos adversos que reciban atención médica se registrarán durante todo el estudio. Hasta el 10 de noviembre de 2021, entre los participantes que habían recibido al menos 1 dosis de la vacuna o del placebo (vacuna = 3007, placebo = 995), el 29,6 % de los participantes (n = 891) que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y el 25,1 % de los participantes (n = 250) que recibieron el placebo informaron eventos adversos declarados de forma espontánea que ocurrieron dentro de los 28 días posteriores a cada vacunación. En estos análisis, el 98,6 % de los participantes del estudio tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 1,8 % de los receptores de la vacuna y el 0,6 % de los receptores del placebo informaron eventos relacionados con linfadenopatía. Estos eventos incluyeron linfadenopatía, dolor en ganglios linfáticos, linfadenopatía en el lugar de la inyección y linfadenopatía en el lugar de la vacunación, que probablemente estuvieron relacionados con la vacunación.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 4,3 % de los receptores de la vacuna y el 2,1 % de los receptores del placebo informaron eventos adversos de hipersensibilidad. Los eventos de hipersensibilidad en el grupo de la vacuna incluyeron erupción en el lugar de la inyección y urticaria en el lugar de la inyección, que probablemente estén relacionados con la vacunación. Se informaron reacciones tardías en el lugar de la inyección que comenzaron >7 días después de la vacunación en el 2,7 % de los receptores de la vacuna y en el 0,2 % de los receptores del placebo. Las reacciones tardías en el lugar de la inyección incluyeron dolor, eritema e hinchazón, y probablemente estén relacionadas con la vacunación.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 1,1 % de los receptores de la vacuna y el 0,6 % de los receptores del placebo informaron eventos de dolor abdominal (incluido dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen y dolor en la parte inferior del abdomen). La información disponible actualmente es insuficiente como para determinar una relación causal con la vacuna.

No hubo otros patrones notables ni desequilibrios numéricos entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de eventos adversos que pudieran sugerir una relación causal con la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19.

Eventos adversos graves

Hasta el 10 de noviembre de 2021, el 0,2 % (n = 6) de los participantes que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y el 0,2 % (n = 2) de los participantes que recibieron el placebo informaron eventos adversos graves. Ninguno de los eventos del grupo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 se consideró relacionado con la vacuna. En estos análisis, el 98,6 % de los participantes del estudio tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2, y la mediana del tiempo de seguimiento para todos los participantes fue de 51 días después de la dosis 2.

No hubo ningún patrón notable ni desequilibrio entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de eventos adversos graves que pudieran sugerir una relación causal con la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19.

Otros análisis de seguridad

Los participantes de 6 a 11 años de edad del estudio 4 comenzaron a ingresar en una fase observacional abierta después del 1 de noviembre de 2021. Se realizó un análisis de seguridad a largo plazo en los participantes de 6 a 11 años de edad del estudio 4 que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (n = 3007) con una fecha de corte del 21 de febrero de 2022. En estos análisis, la mediana de la duración del seguimiento, incluidas las fases a ciego y abierta, fue de 158 días después de la dosis 2. Hasta la fecha de corte, no hubo eventos adversos graves con una relación causal con la vacuna.

Personas de 6 meses a 5 años de edad

Los datos de seguridad de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 de la parte cegada del estudio 4 incluyeron datos de 6388 participantes de 6 meses a 5 años de edad que recibieron al menos una dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (n = 4792) o placebo (n = 1596). Hasta la fecha de corte de los datos del 21 de febrero de 2022, la mediana de la duración del seguimiento de seguridad a ciego para los participantes de 6 meses a 23 meses fue de 68 días después de la dosis 2. Para los participantes de 2 años a 5 años, la mediana de la duración del seguimiento de seguridad a ciego fue de 71 días después de la dosis 2.

En el caso de los participantes de 6 meses a 23 meses, el 51,1 % eran de sexo masculino, el 48,9 % eran de sexo femenino, el 13,2 % eran hispanos o latinos, el 79,0 % eran blancos, el 3,1 % eran afroamericanos, el 4,9 % eran asiáticos, el 0,2 % eran indios americanos o nativos de Alaska, el 0,0 % eran nativos de Hawái o isleños del Pacífico, el 1,5 % eran de otras razas y el 10,6 % eran multirraciales. En el caso de los participantes de 2 años a 5 años, el 50,8 % eran de sexo masculino, el 49,2 % eran de sexo femenino, el 14,2 % eran hispanos o latinos, el 76,5 % eran blancos, el 4,5 % eran afroamericanos, el 6,0 % eran asiáticos, el 0,4 % eran indios americanos o nativos de Alaska, el 0,3 % eran nativos de Hawái o isleños del Pacífico, el 1,5 % eran de otras razas y el 10,4 % eran multirraciales. Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y aquellos que recibieron el placebo.

Eventos adversos declarados de forma espontánea

Se monitoreó a los participantes para detectar eventos adversos declarados de forma espontánea durante un máximo de 28 días después de cada dosis, y el seguimiento continúa en curso. Los eventos adversos graves y los eventos adversos que reciban atención médica se registrarán durante todo el estudio.

Hasta el 21 de febrero de 2022, entre los participantes de 6 meses a 23 meses que habían recibido al menos 1 dosis de la vacuna o del placebo (vacuna = 1761, placebo = 589), el 49,3 % de los participantes (n = 869) que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y el 48,2 % de los participantes (n = 284) que recibieron el placebo informaron eventos adversos declarados de forma espontánea que ocurrieron dentro de los 28 días posteriores a cada vacunación. En estos análisis, el 83,1 % de los participantes del estudio de 6 meses a 23 meses tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2. Entre los participantes de 2 años a 5 años de edad que habían recibido al menos 1 dosis de la vacuna o del placebo (vacuna = 3031, placebo = 1007), el 40,0 % de los participantes (n = 1212) que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y el 37,5 % de los participantes (n = 378) que recibieron el placebo informaron eventos adversos declarados

de forma espontánea que ocurrieron dentro de los 28 días posteriores a cada vacunación. En estos análisis, el 89,3 % de los participantes del estudio de 2 años a 5 años de edad tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 1,5 % de los receptores de la vacuna y el 0,2 % de los receptores del placebo que tenían de 6 meses a 23 meses de edad, y el 0,9 % de los receptores de la vacuna y <0,1 % de los receptores del placebo que tenían de 2 años a 5 años de edad informaron eventos relacionados con la linfadenopatía. Estos eventos incluyeron linfadenopatía, linfadenopatía en el lugar de la inyección y linfadenopatía en el lugar de la vacunación, que probablemente estuvieron relacionados con la vacunación.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 3,9 % de los receptores de la vacuna y el 5,3 % de los receptores del placebo que tenían de 6 meses a 23 meses de edad, y el 3,5 % de los receptores de la vacuna y el 2,5 % de los receptores del placebo que tenían de 2 años a 5 años de edad informaron eventos adversos de hipersensibilidad. Los eventos de hipersensibilidad en el grupo de la vacuna incluyeron erupción en el lugar de la inyección y urticaria en el lugar de la inyección, que probablemente estén relacionados con la vacunación. Se informaron reacciones tardías en el lugar de la inyección que comenzaron >7 días después de la vacunación en el 1,2 % de los receptores de la vacuna y en ningún receptor del placebo que tenían de 6 meses a 23 meses de edad, y en el 1,4 % de los receptores de la vacuna y <0,1 % de los receptores del placebo que tenían de 2 años a 5 años de edad. Las reacciones tardías en el lugar de la inyección incluyeron dolor, eritema e hinchazón, y probablemente estén relacionadas con la vacunación.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 0,7 % de los receptores de la vacuna y el 0,4 % de los receptores del placebo que tenían de 2 años a 5 años de edad informaron eventos de dolor abdominal (incluido dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen y molestia abdominal). La información disponible actualmente es insuficiente como para determinar una relación causal con la vacuna.

No hubo otros patrones notables ni desequilibrios numéricos entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de eventos adversos que pudieran sugerir una relación causal con la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19.

Eventos adversos graves

Hasta el 21 de febrero de 2022, se informaron eventos adversos graves en el 0,9 % (n = 15) de los participantes que recibieron la vacuna y el 0,2 % (n = 1) de los participantes que recibieron el placebo que tenían de 6 meses a 23 meses de edad, y el 0,3 % (n = 9) de los participantes que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y el 0,2 % (n = 2) de los participantes que recibieron el placebo que tenían de 2 años a 5 años de edad. En estos análisis, el 83,1 % de los participantes del estudio de 6 meses a 23 meses de edad tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2, y la mediana del tiempo de seguimiento para todos los participantes fue de 68 días después de la dosis 2. En estos análisis, el 89,3 % de los participantes del estudio de 2 años a 5 años de edad tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2, y la mediana del tiempo de seguimiento para todos los participantes fue de 71 días después de la dosis 2.

En participantes de 6 meses a 23 meses de edad que recibieron la vacuna, una niña de 1 año experimentó eventos adversos graves de fiebre de grado 3, 6 horas después de la dosis 1, y convulsión febril 1 día después de la dosis 1. Estos eventos se consideraron relacionados con la vacunación. En los participantes de 2 años a 5 años de edad que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19, ninguno de los eventos se consideró relacionado con la vacuna.

Vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 administrada como primera dosis de refuerzo después de una serie primaria de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19

Participantes de 18 años o más

El estudio 2 es un estudio de fase 2, aleatorizado, ciego para el observador, controlado con placebo, de confirmación de dosis para evaluar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en participantes de 18 años de edad o más (NCT04405076). En este estudio, 198 participantes recibieron dos dosis (0,5 ml con 1 mes de diferencia) de la serie primaria de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19. En una fase abierta, 171 de esos participantes recibieron una sola dosis de refuerzo (0,25 ml) al menos 6 meses (intervalo de 5,8 a 8,5 meses) después de recibir la segunda dosis de la serie primaria.

Entre los 171 receptores de la dosis de refuerzo, la mediana de la edad fue de 55 años (intervalo 18-87), el 39,2 % eran hombres y el 60,8 % mujeres, el 95,9 % eran blancos, el 5,8 % eran hispanos o latinos, el 2,9 % eran negros o afroamericanos, el 0,6 % eran asiáticos y el 0,6 % eran indios americanos o nativos de Alaska. Después de la dosis de refuerzo, la mediana del tiempo de seguimiento fue de 5,7 meses (intervalo de 3,1 a 6,4 meses).

Reacciones adversas declaradas a solicitud

La Tabla 15 presenta la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas a solicitud informadas entre los receptores de la dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 de 18 a <65 años de edad y ≥65 años de edad del estudio 2 dentro de los 7 días de una vacunación de refuerzo.

Tabla 15 : Cantidad y porcentaje de participantes de 18 años de edad o más con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas a solicitud que comenzaron dentro de los 7 días* posteriores a la dosis de refuerzo con la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (conjunto de seguridad con declaraciones a solicitud)†

| | Participantes de 18 años a 64 años (N = 129) n (%) | Participantes ≥65 años (N = 38) n (%) |
|--|--|---|
| Reacciones adversas locales | | |
| Dolor | 111 (86,0) | 29 (76,3) |
| Dolor, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 4 (3,1) | 2 (5,3) |
| Hinchazón/sensibilidad axilar | 32 (24,8) | 2 (5,3) |
| Hinchazón/sensibilidad axilar, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Hinchazón (dureza) ≥25 mm | 8 (6,2) | 1 (2,6) |
| Hinchazón (dureza), grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 0 (0) | 1 (2,6) |
| Eritema (enrojecimiento) ≥25 mm | 7 (5,4) | 1 (2,6) |
| Eritema (enrojecimiento), grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 1 (0,8) | 0 (0,0) |
| Reacciones adversas sistémicas | | |
| Fatiga | 80 (62,0) | 18 (47,4) |
| Fatiga, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 4 (3,1) | 3 (7,9) |
| Dolor de cabeza | 76 (58,9) | 16 (42,1) |
| Dolor de cabeza, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 1 (0,8) | 1 (2,6) |
| Mialgia | 64 (49,6) | 18 (47,4) |
| Mialgia, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 4 (3,1) | 1 (2,6) |
| Artralgia | 54 (41,9) | 15 (39,5) |
| Artralgia, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 4 (3,1) | 1 (2,6) |
| Escalofríos | 52 (40,3) | 7 (18,4) |
| Náuseas/vómitos | 16 (12,4) | 3 (7,9) |
| Fiebre | 9 (7,0) | 2 (5,4) |
| Fiebre, grado 3 ^{Error! Reference source not found.} | 2 (1,6) | 0 (0,0) |

| | | |
|------------------------------------|-----------|-----------|
| Erupción | 3 (2,3) | 0 (0) |
| Uso de antipiréticos o analgésicos | 64 (49,6) | 11 (28,9) |

* Los 7 días incluyeron el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de medicamentos antipiréticos o analgésicos se recopilaban en el diario electrónico.

† La ausencia de filas de reacciones adversas de grado 3 o grado 4 indica que no se informaron eventos.

^a Dolor e hinchazón/sensibilidad axilar de grado 3: se define como cualquier uso de analgésicos recetados; impide la actividad diaria.

^b Hinchazón y eritema de grado 3: se define como >100 mm/>10 cm.

^c Fatiga, mialgia, artralgia de grado 3: se define como significativa; impide la actividad diaria.

^d Dolor de cabeza de grado 3: se define como significativo; cualquier uso de analgésicos recetados; impide la actividad diaria.

^e Fiebre de grado 3: se define como $\geq 39,0^{\circ}$ a $\leq 40,0^{\circ}$ C/ $\geq 102,1^{\circ}$ a $\leq 104,0^{\circ}$ F.

En los participantes que recibieron una dosis de refuerzo, la mediana de la duración de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas a solicitud fue de 2 a 3 días.

Eventos adversos declarados de forma espontánea

En general, los 171 participantes que recibieron una dosis de refuerzo tuvieron una mediana de tiempo de seguimiento de 5,7 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte (16 de agosto de 2021). Hasta la fecha de corte, no hubo eventos adversos declarados de forma espontánea que no se hubieran registrado como reacciones locales y sistémicas declaradas a solicitud que se consideraran con una relación causal con la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19.

Eventos adversos graves

De los 171 participantes que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19, no se informaron eventos adversos graves desde la dosis de refuerzo hasta 28 días después de la dosis de refuerzo. Hasta la fecha de corte del 16 de agosto de 2021, no hubo eventos adversos graves después de la dosis de refuerzo considerados con una relación causal con la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19.

Adolescentes de 12 a 17 años de edad

En un ensayo clínico de fase 2/3 con múltiples partes se obtuvieron datos de seguridad para una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en adolescentes. La parte de refuerzo abierta del estudio comprendió a 1364 participantes de 12 a 17 años de edad que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 al menos 5 meses después de la segunda dosis de la serie primaria (estudio 3, NCT04649151). En total, el 51,2 % eran varones, 48,8 % eran mujeres, 13,1 % eran hispanos o latinos, 84,9 % eran blancos, 3,2 % afroamericanos, 4,8 % asiáticos, 0,5 % indios americanos o nativos de Alaska, <0,1 % eran nativos de Hawái o isleños del Pacífico, 0,7 % eran de otras razas y 5,2 % eran multirraciales. A la fecha de corte del 16 de mayo de 2022, la mediana de la duración del seguimiento para la seguridad era de 116 días después de la dosis de refuerzo.

Reacciones adversas declaradas a solicitud

Se solicitaron las reacciones adversas locales y sistémicas y el uso de medicamentos antipiréticos en un diario electrónico durante 7 días después de la inyección (esto es, el día de la vacunación y los 6 días siguientes) entre participantes que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 como dosis de refuerzo. Los eventos que persistieron durante más de 7 días fueron seguidos hasta la resolución.

La Tabla 16 muestra la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas locales y sistemáticas declaradas a solicitud informadas en el estudio 3 entre los receptores de 12 a 17 años de la dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 dentro de los 7 días de la vacunación de refuerzo.

Tabla 16: Cantidad y porcentaje de adolescentes de 12 a 17 años de edad con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas a solicitud a partir de los 7 días* posteriores a la dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (conjunto de seguridad con declaraciones a solicitud)

| | Dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (N=1312) n (%) |
|--|---|
| Reacciones adversas locales | |
| Dolor | 1196 (91,2) |
| Dolor, grado 3 ^a | 39 (3,0) |
| Inflamación/dolor axilar | 367 (28,0) |
| Inflamación/dolor axilar, grado 3 ^a | 4 (0,3) |
| Inflamación (dureza) ≥ 25 mm | 176 (13,4) |
| Inflamación (dureza), grado 3 ^b | 9 (0,7) |
| Eritema (enrojecimiento) ≥ 25 mm | 120 (9,2) |
| Eritema (enrojecimiento), grado 3 ^b | 9 (0,7) |
| Reacciones adversas sistémicas | |
| Fatiga | 769 (58,7) |
| Fatiga, grado 3 ^c | 53 (4,0) |
| Dolor de cabeza | 748 (57,1) |
| Dolor de cabeza, grado 3 ^d | 28 (2,1) |
| Mialgia | 529 (40,4) |
| Mialgia, grado 3 ^c | 47 (3,6) |
| Artralgia | 316 (24,1) |
| Artralgia, grado 3 ^c | 17 (1,3) |
| Escalofríos | 399 (30,4) |
| Escalofríos, grado 3 ^e | 7 (0,5) |
| Náuseas/vómitos | 234 (17,8) |
| Náuseas/vómitos, grado 3 ^f | 2 (0,2) |
| Fiebre | 79 (6,1) |
| Fiebre, grado 3 ^g | 8 (0,6) |
| Uso de antipiréticos o analgésicos | 515 (39,3) |

* Los 7 días incluyeron el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de medicamentos antipiréticos o analgésicos se recopilaron en el diario electrónico.

† La ausencia de filas para reacciones adversas de grado 4 indica que no se informaron eventos.

^a Dolor e inflamación/dolor axilar de grado 3: Definido como el uso de analgésicos con receta; impide la actividad diaria.

^b Hinchazón y eritema de grado 3: se define como >100 mm/ >10 cm.

^c Fatiga, mialgia, artralgia de grado 3: se define como significativa; impide la actividad diaria.

^d Dolor de cabeza de grado 3: se define como significativo; cualquier uso de analgésicos recetados o impide la actividad diaria.

^e Escalofríos de grado 3: se define como que impide la actividad diaria y requiere intervención médica.

^f Náuseas/vómitos de grado 3: se define como que impide la actividad diaria; requiere hidratación intravenosa ambulatoria.

^g Fiebre de grado 3: se define como $\geq 39,0$ °F – $<40,0$ °C/ $\geq 102,1$ °F – $<104,0$ °F.

En participantes que recibieron una dosis de refuerzo, la mediana de la duración de reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas fue de 3 días.

Eventos adversos declarados de forma espontánea

Se monitoreó a los participantes para detectar eventos adversos declarados de forma espontánea por un máximo de hasta 28 días tras la dosis de refuerzo. Los eventos adversos graves y los que recibieron atención médica se registrarán por toda la duración del estudio. Al 16 de mayo de 2022, entre los 1364 participantes que habían recibido una dosis de refuerzo, el 14,2 % de los participantes (n=194) informaron eventos adversos declarados de forma espontánea que ocurrieron dentro de los 28 días después de la vacunación. En estos análisis, el 97,4 % de los participantes del estudio tuvieron un seguimiento de al menos 28 días después de la dosis de refuerzo. No se identificaron nuevas inquietudes de seguridad.

Eventos adversos graves

Hasta la fecha de corte del 16 de mayo de 2022, con una mediana de duración de seguimiento de 116 días después del refuerzo, no se informaron eventos adversos graves después de la dosis de refuerzo.

Niños de 6 a 11 años de edad

En un ensayo clínico de fase 2/3 con múltiples partes se obtuvieron datos de seguridad para una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en niños de 6 a 11 años de edad. La parte de refuerzo abierta del estudio comprendió a 1294 participantes de 6 a 11 años de edad que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 al menos 6 meses después de la segunda dosis de la serie primaria (estudio 4, NCT04796896). En total, el 51,9 % eran varones, 48,1 % eran mujeres, 15,6 % eran hispanos o latinos, 65,7 % eran blancos, 11,0 % afroamericanos, 7,8 % asiáticos, 0,5 % indios americanos o nativos de Alaska, <0,1 % eran nativos de Hawái o isleños del Pacífico, 1,9% eran de otras razas y 11,8% eran multirraciales. A la fecha de corte del 23 de mayo de 2022, la mediana de la duración del seguimiento para la seguridad era de 29 días después de la dosis de refuerzo.

Reacciones adversas solicitadas

Se solicitaron las reacciones adversas locales y sistémicas y el uso de medicamentos antipiréticos en un diario electrónico durante 7 días después de la inyección (esto es, el día de la vacunación y los 6 días siguientes) entre participantes que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19. Los eventos que persistieron durante más de 7 días fueron seguidos hasta la resolución.

La Tabla 17 muestra la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas locales y sistemáticas solicitadas informadas en el estudio 4 entre los receptores de 6 a 11 años de la dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19

Tabla 17: Cantidad y porcentaje de 6 a 11 años de edad con reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas a partir de los 7 días* después de la dosis de refuerzo de la Vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (Conjunto de seguridad con declaraciones a solicitud)

| | Dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (N=1280) n (%) |
|--|---|
| Reacciones adversas locales | |
| Dolor | 1152 (90,1) |
| Dolor, grado 3 ^a | 24 (1,9) |
| Inflamación/dolor axilar | 355 (27,8) |
| Inflamación/dolor axilar, grado 3 ^a | 4 (0,3) |
| Inflamación (dureza) ≥25 mm | 139 (10,9) |
| Inflamación (dureza), grado 3: >100 mm | 4 (0,3) |
| Eritema (enrojecimiento) ≥25 mm | 137 (10,7) |
| Eritema (enrojecimiento), grado 3: >100 mm | 4 (0,3) |
| Reacciones adversas sistémicas | |
| Fatiga | 625 (48,9) |
| Fatiga, grado 3 ^b | 47 (3,7) |
| Dolor de cabeza | 489 (38,2) |
| Dolor de cabeza, grado 3 ^b | 22 (1,7) |
| Mialgia | 269 (21,0) |
| Mialgia, grado 3 ^b | 19 (1,5) |
| Artralgia | 160 (12,5) |
| Artralgia, grado 3 ^b | 12 (0,9) |
| Escalofríos | 179 (14,0) |
| Escalofríos, grado 3 ^c | 4 (0,3) |
| Náuseas/vómitos | 168 (13,1) |
| Náuseas/vómitos, grado 3 ^a | 6 (0,5) |
| Fiebre ≥38,0 °C / >100,4 °F | 108 (8,5) |
| Fiebre, grado 3: 39,0 °C - 40,0 °C / 102,1 °F - 104,0 °F | 16 (1,3) |
| Fiebre, grado 4: > 40 °C / 104,0 °F | 1 (<0,1) |
| Uso de antipiréticos o analgésicos | 462 (36,1) |

* Los 7 días incluyeron el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de antipiréticos o analgésicos se recopiló en el diario electrónico.

† La ausencia de filas para reacciones adversas de grado 4 indica que no se informaron eventos.

^a Dolor, hinchazón/dolor axilar, náuseas y vómitos de grado 3: se define como que impide la actividad diaria.

^b Fatiga, dolor de cabeza, mialgia, artralgia de grado 3: se define como significativa; impide la actividad diaria.

^c Escalofríos de grado 3: se define como que impide la actividad diaria y requiere intervención médica.

En participantes que recibieron una dosis de refuerzo, la mediana de la duración de reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas fue de 3 días.

Eventos adversos declarados de forma espontánea

Se monitoreó a los participantes para detectar eventos adversos declarados de forma espontánea por un máximo de hasta 28 días después de la dosis de refuerzo. Los eventos adversos graves y los que recibieron atención médica se registrarán por toda la duración del estudio. Al 23 de mayo de 2022, entre los 1294 participantes que habían recibido una dosis de refuerzo, el 13,1 % de los participantes (n=169) informaron eventos adversos declarados de forma espontánea que ocurrieron dentro de los 28 días después de la vacunación. En estos análisis, el 55,4% de los participantes del estudio tuvo un seguimiento de al menos 28 días después de la dosis de refuerzo. En un participante de 8 años se informó una reacción similar a la enfermedad del suero que se desarrolló 10 días después de la administración de una dosis de refuerzo. Se evaluó a este evento como relacionado con la vacunación. Después de iniciarse el tratamiento con antihistamínicos y esteroides, los síntomas se resolvieron dentro de los 15 días, con la excepción de la urticaria intermitente que estaba en curso 31 días después de la aparición de la reacción.

Eventos adversos graves

Al 23 de mayo de 2022, con una mediana de duración de seguimiento de 29 días después del refuerzo, hubo un evento adverso grave de dolor abdominal que un participante de 7 años de edad informó 16 días después de la dosis de refuerzo. La información disponible actualmente es insuficiente para determinar una relación causal con la vacuna.

Vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 administrada como primera dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna contra COVID-19 autorizada o aprobada

La seguridad de una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en personas que completaron la vacunación primaria con otra vacuna contra COVID-19 autorizada o aprobada (dosis de refuerzo heteróloga) se infiere de la seguridad de una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 administrada después de completar una serie primaria de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (dosis de refuerzo homóloga) y de los datos de un ensayo clínico abierto independiente de fase 1/2 (NCT04889209) realizado en los Estados Unidos que evaluó una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19. La dosis de refuerzo que recibieron los participantes del estudio contenía el doble de la cantidad de ARNm que la dosis de refuerzo autorizada de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19. En este estudio, los adultos que habían completado la vacunación primaria con una serie de 2 dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (N = 151), una dosis única de la vacuna de Janssen contra el COVID-19 (N = 156) o una serie de 2 dosis de la vacuna contra COVID-19 de Pfizer-BioNTech (N = 151) al menos 12 semanas (intervalo de 12 a 20 semanas) antes de la inscripción y que no informaron antecedentes de infección por SARS-CoV-2 fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir una dosis de refuerzo de una de tres vacunas: vacuna SPIKEVAX contra COVID-19, vacuna de Janssen contra el COVID-19 o vacuna contra COVID-19 de Pfizer-BioNTech. Los eventos adversos se evaluaron durante 28 días después de la dosis de refuerzo. Una revisión general de las reacciones adversas informadas después de la dosis de refuerzo heteróloga de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 no identificó ninguna inquietud de seguridad nueva, en comparación con las reacciones adversas informadas después de las dosis de la serie primaria de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 o la dosis de refuerzo homóloga.

Vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 administrada como segunda dosis de refuerzo después de la vacunación primaria y de refuerzo con otra vacuna contra COVID-19 autorizada o aprobada

En un estudio realizado de forma independiente (*Gili Regev-Yochay, Tal Gonen, Mayan Gilboa, et al. 2022 DOI: 10.1056/NEJMc2202542*), se administró la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 como segunda dosis de refuerzo a 120 participantes de 18 años de edad o más que habían recibido una serie primaria de 2 dosis y una primera dosis de refuerzo de la vacuna contra COVID-19 de Pfizer-BioNTech al menos 4 meses antes. No se informaron nuevas inquietudes de seguridad hasta por tres semanas de seguimiento después de la segunda dosis de refuerzo.

Experiencia posterior a la autorización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la autorización de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19. Debido a que estas reacciones se informan de forma voluntaria, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Trastornos cardíacos: miocarditis, pericarditis
Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso: síncope

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación o la sospecha de una reacción adversa acudir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología :

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS (011) 4654-6648/4658-7777
CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA (0221) 451-5555
Opcionalmente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 que se presenta en viales multidosis con tapas de color azul oscuro y etiquetas con borde gris.

Caja conteniendo 10 viales multidosis (cada vial contiene 2,5 ml)

CONSERVACIÓN

Durante el almacenamiento, minimizar la exposición a la luz ambiental, y evitar la exposición a la luz solar directa y a la luz ultravioleta.

Almacenamiento congelado

Almacenar congelado entre -50 °C y -15 °C.

Almacenamiento después de la descongelación

- Almacenamiento entre 2 °C y 8 °C:
 - Los viales se pueden almacenar refrigerados a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 30 días antes del primer uso, siempre que no se exceda la fecha de vencimiento.
 - Los viales deben desecharse 12 horas después de la primera perforación.
- Almacenamiento entre 8 °C y 25 °C:

- Los viales se pueden almacenar a una temperatura de entre 8 °C y 25 °C durante un total de 24 horas.
- Los viales deben desecharse 12 horas después de la primera perforación.
- El almacenamiento total a una temperatura de entre 8 °C y 25 °C no debe superar las 24 horas.

No volver a congelar una vez descongelados.

Los viales descongelados pueden manipularse en condiciones de luz ambiental.

Transporte de viales descongelados a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C

Si no es posible el transporte a una temperatura de entre -50 °C y -15 °C, los datos disponibles respaldan el transporte de uno o más viales descongelados durante un máximo de 12 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C cuando se transportan en recipientes de envío calificados para mantener una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, y en condiciones de transporte terrestre y aéreo de rutina, con agitación y vibración minimizadas. Una vez descongelados y transportados a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, los viales no deben volver a congelarse y deben almacenarse a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C hasta su uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FARMACOVIGILANCIA ACTIVA, Y PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:

PAÍS DE PROCEDENCIA: España/EEUU

LUGAR DE ELABORACIÓN: Rovi Pharma Industrial Services S.A., Paseo de Europa, 50, San Sebastián de los Reyes, 28703 Madrid, España. / Catalent indiana, LLC, 1300 S Patterson Drive, Bloomington, IN, EE.UU.

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8. Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

FDA USPI: rev. 12 Octubre 2022

Fecha de última revisión: ./../



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTO MODERNA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 38 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.28 12:41:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.12.28 12:41:17 -03:00

Buenos Aires, 29 DE DICIEMBRE DE 2022.-

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
DISPOSICIÓN N° 10174
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N°

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),
CERTIFICADO N° 59813
certifica que se autoriza la inscripción condicional en el Registro de Especialidades
Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios
característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.U.

Representante en el país: MONTE VERDE S.A.

DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SPIKEVAX BIVALENTE- ORIGINAL/ OMICRON BA.4/BA.5.

Nombre Genérico: VACUNA BIVALENTE DE ARNm CONTRA COVID-19

IFA/s: ELASOMERÁN Y DAVESOMERÁN

Concentración: 0,1 MG/ML

Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE

**Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o
porcentual:**

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central

Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina

Alsina 665/671, CABA

Sede INAME

Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL

Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos

Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza

Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba

Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres

Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas

Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé

Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

| Principio/s Activo/s Nombre Común | | Contenido | Unidad de medida |
|-----------------------------------|---|--|------------------|
| Elasomerán (Original) | | 50 | µg/ml |
| Davesomerán (Omicron BA.4/BA.5) | | 50 | µg/ml |
| Excipientes | | Contenido por unidad de forma farmacéutica | Unidad de medida |
| LNP | SM-102 | 1,1 | mg/ml |
| | Colesterol | 0,5 | mg/ml |
| | 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolipina (DSPC) | 0,3 | mg/ml |
| | 1,2-Dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol-2000 (PEG2000-DMG) | 0,2 | mg/ml |
| Trometamol | | 0,5 | mg/ml |
| Clorhidrato de trometamol | | 2,5 | mg/ml |
| Ácido Acético Glacial | | 0,042 | mg/ml |
| Acetato de Sodio trihidrato | | 0,2 | mg/ml |
| Sacarosa | | 87 | mg/ml |
| Agua para inyección c.s.p | | c.s.p. | 1.0 ml |

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:
BIOTECNOLÓGICO

Envases/s primario/s-Presentaciones: VIAL DE VIDRIO TIPO I, VIDRIO EQUIVALENTE A TIPO I O DE POLÍMERO DE OLEFINA CÍCLICA; CON TAPONES DE CLOROBUTILO CON REVESTIMIENTO INERTE DE FLUROPOLÍMERO Y SELLO DE ALUMINIO CON TAPA FLIP-OFF.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Contenido por unidad de venta: CAJA CONTENIENDO 10 VIALES MULTIDOSIS (CADA VIAL CONTIENE 2,5 ML).

Período de vida útil: 9 MESES

Forma de conservación: Durante el almacenamiento, minimizar la exposición a la luz ambiental, y evitar la exposición a la luz solar directa y a la luz ultravioleta. Almacenamiento congelado: Almacenar congelado entre -50 °C y -15 °C. Almacenamiento después de la descongelación: Almacenamiento entre 2 °C y 8 °C: Los viales se pueden almacenar refrigerados a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 30 días antes del primer uso, siempre que no se exceda la fecha de vencimiento. Los viales deben desecharse 12 horas después de la primera perforación.

Almacenamiento entre 8 °C y 25 °C: Los viales se pueden almacenar a una temperatura de entre 8 °C y 25 °C durante un total de 24 horas. Los viales deben desecharse 12 horas después de la primera perforación. El almacenamiento total a una temperatura de entre 8 °C y 25 °C no debe superar las 24 horas.

No volver a congelar una vez descongelados. Los viales descongelados pueden manipularse en condiciones de luz ambiental.

Otras Condiciones de Conservación: Transporte de viales descongelados a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C: Si no es posible el transporte a una temperatura de entre -50 °C y -15 °C, los datos disponibles respaldan el transporte de uno o más viales descongelados durante un máximo de 12 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C cuando se transportan en recipientes de envío calificados para mantener una

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central

Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina

Alsina 665/671, CABA

Sede INAME

Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL

Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos

Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza

Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba

Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres

Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas

Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé

Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

temperatura de entre 2 °C y 8 °C, y en condiciones de transporte terrestre y aéreo de rutina, con agitación y vibración minimizadas. Una vez descongelados y transportados a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, los viales no deben volver a congelarse y deben almacenarse a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C hasta su uso.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA

Vía de administración: INTRAMUSCULAR

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s:

SPIKEVAX® BIVALENTE ORIGINAL / OMICRON BA.4/BA.5 ESTÁ INDICADA PARA LA INMUNIZACIÓN ACTIVA CON EL FIN DE PREVENIR LA ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019 (COVID-19) CAUSADA POR EL CORONAVIRUS DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE DE TIPO 2 (SARS-COV-2) EN PERSONAS DE 6 AÑOS DE EDAD O MÁS, COMO UNA SOLA DOSIS DE REFUERZO ADMINISTRADA AL MENOS 2 MESES DESPUÉS DE: FINALIZAR LA VACUNACIÓN PRIMARIA CON CUALQUIER VACUNA MONOVALENTE CONTRA LA COVID-19 AUTORIZADA O APROBADA; O RECIBIR LA DOSIS DE REFUERZO MÁS RECIENTE CON CUALQUIER VACUNA MONOVALENTE CONTRA LA COVID-19 AUTORIZADA O APROBADA.

3. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

- .- **ModernaTX, Inc.**, One Moderna Way, Norwood, 02062, Massachusetts, EE.UU. Elaboración del IFA (mRNA-1273 y mRNA-1273-LNPs-B).
- .- **Lonza AG**, Lonzastrasse, 3930 Visp, Suiza. Elaboración del IFA (mRNA-1273 y mRNA-1273-LNPs-B).

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central

Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina

Alsina 665/671, CABA

Sede INAME

Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL

Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos

Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza

Remedios de Escalada de San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba

Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres

Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas

Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé

Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

- **Catalent Indiana, LLC**, 1300 South Patterson Drive, Bloomington, 47403 Indiana, EE.UU. Elaboración del producto terminado (elaboración del granel, llenado aséptico, envasado y liberación).
- **Rovi Pharma Industrial Services, S.A.**, Paseo de Europa 50, San Sebastián de los Reyes, 28703 Madrid, España. Elaboración del producto terminado (elaboración del granel, llenado aséptico, envasado y liberación).
- **Monte Verde S.A.** Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, 5427, San Juan. Importador y control de calidad del producto terminado.

El presente certificado tendrá una validez de 1 (UN) año a partir de la fecha de la disposición autorizante.

Expediente N° 1-0047-2002-000769-22-8



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA