



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-8749-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 1 de Noviembre de 2022

Referencia: 1-47-2002-000562-22-3

VISTO el EX-1-47-2002-000562-22-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita autorización de nueva presentación bivalente y nuevos rotulo, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada COMIRNATY/ Vacuna BNT162b2, autorizada por el Certificado N°59.358.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 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 PFIZER S.R.L. la nueva presentación bivalente para la Especialidad Medicinal denominada COMIRNATY/ Vacuna BNT162b2, autorizada por el Certificado N°59.358, que en lo sucesivo será: Nombre comercial: COMIRNATY; Nombre del Ingrediente Farmacéutico activo: BNT162b2 (original)/ BNT162b2 (Ómicron BA.4/BA.5); Concentración: 0.1 mg/ml (30 mcg/dosis); Forma Farmacéutica: Dispersión

inyectable; Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de dosis farmacéutica o porcentual: BNT162b2 (Original) 15 ug/dosis; BNT162b2 Variante Ómicron (BA.4/BA.5) 15 ug/dosis; ALC-0315 0,43 mg/dosis; ALC-0159 0,05 mg/dosis; DSPC 0,09 mg/dosis; Colesterol 0,19 mg/dosis; Sacarosa 31 mg/dosis; Trometamina (Tris base) 0,06 mg/dosis; Clorhidrato de tris (hidroximetil) aminometano (Tris HCl) 0,4 mg/dosis; Agua para inyección c.s.p; Envase Primario: Vial de vidrio tipo I con tapón de goma de bromobutilo y sello de aluminio/polipropileno; Presentación: 195 viales y/o 10 viales; Período de vida útil: 12 meses; Forma de conservación: Vial sin abrir:

Vial congelado: 12 meses si se conserva a entre $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. La vacuna se recibirá congelada entre $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. La vacuna congelada se puede conservar a entre $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ o a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ tras su recepción. Si se conservan congelados a entre $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 horas o se pueden conservar viales individuales a temperatura ambiente (hasta $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante 30 minutos. Vial descongelado: Conservación y transporte durante 10 semanas a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante el periodo de validez de 12 meses. Al pasar el producto a la conservación a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, se debe anotar la fecha de caducidad actualizada en el embalaje exterior y la vacuna se debe usar o desechar antes de la fecha de caducidad actualizada. Se debe tachar la fecha de caducidad original. Si la vacuna se recibe a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, se debe conservar a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se debe haber actualizado la fecha de caducidad indicada en el embalaje exterior para reflejar la fecha de caducidad en condiciones de refrigeración y se debe haber tachado la fecha de caducidad original. Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental. Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar. Manejo de las desviaciones de la temperatura durante la conservación en condiciones de refrigeración: Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante el periodo de conservación de 10 semanas a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, incluidas hasta 12 horas después de la primera punción; Vial abierto: La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 12 horas a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya los riesgos de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario. Establecimientos elaboradores: Wyeth Biopharma Division of Wyeth Pharmaceuticals, llc, 1 Burt Road, Andover, MA 01810, Estados Unidos Elaboración del principio activo. liberación y ensayos de estabilidad; BioNTech Manufacturing GmbH, An der Goldgrube 12, 55131 Mainz, Alemania. Elaboración del principio activo. Liberación y ensayos de estabilidad; Rentschler Biopharma SE, Erwin-Rentschler-str. 21, 88471 Laupheim, Alemania. Elaboración del principio activo. liberación y ensayos de estabilidad; BioNTech Manufacturing Marburg GmbH, Emil-von-Behring-Straße 76 35401 Marburg, Alemania. Elaboración del principio activo. liberación y ensayos de estabilidad; Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Irlanda; Elaboración de nanopartículas lipídicas (LNP). Elaboración y formulación del granel del producto terminado. Llenado y acabado. Acondicionamiento primario secundario. Liberación de producto terminado. Liberación y ensayos de estabilidad. Liberación de lote; Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Bélgica. - Elaboración de nanopartículas lipídicas (lnp). Elaboración y formulación del granel del producto terminado. Liberación de producto terminado. Liberación y ensayos de estabilidad. Liberación de lote; BioNTech Manufacturing Marburg GMBH, Emil-von-behring-straße 76, 35041 Marburg, Alemania Elaboración de nanopartículas lipídicas (LNP). Elaboración y formulación del granel del producto terminado; Allergopharma GmbH & Co. KG, Hermann-Körner-Straße 52, 21465 Reinbek, Alemania. Llenado y acabado. Acondicionamiento primario secundario. Liberación de producto terminado. Liberación y ensayos de estabilidad. Liberación de lote; Sanofi-Aventis

Deutschland GmbH, Brueningstrasse 50 (H500, H590, H600, H750, H785, H790) 65926 Frankfurt AM Main, Alemania; Mibe GmbH Arzneimittel Münchener Straße 15, 06796 Brehna, Alemania; Indicación: Refuerzo en la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2, en personas de 12 años de edad y mayores.

ARTÍCULO 2º.- Acéptase los nuevos textos de rótulo, prospecto e información para el paciente que constan como: IF-2022-113959144-APN-DECBR#ANMAT; IF-2022-113958996-APN-DECBR#ANMAT; IF-2022-113958880-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.358 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4º.- Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, rotulo, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N°: 1-47-2002-000562-22-3

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.11.01 17:54:21 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.01 17:54:29 -03:00

INDICACIONES QUE DEBEN FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1.NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 15/15 microgramos por dosis dispersión inyectable
Adultos y adolescentes a partir de 12 años
Vacuna de ARNm COVID-19 (nucleósido modificado)
tozinameran/xxxtozinameran

2.DECLARACIÓN DE LA(S) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S)

Cada vial contiene 6 dosis de 0,3 ml.

3.LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, clorhidrato de trometamol, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4.FORMA Y CONTENIDO FARMACÉUTICO

Dispersión inyectable
10 viales multidosis
195 viales multidosis

5.MÉTODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso intramuscular.
No diluir antes de su uso

Escanee el código QR para obtener más información.

6.ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE ALMACENARSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7.OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8.FECHA DE CADUCIDAD

EXP (de -90 °C a -60 °C)
Fecha de caducidad de 2 °C a 8 °C:

(Máximo 10 semanas. Tacha la fecha de caducidad anterior).

9.CONDICIONES ESPECIALES DE ALMACENAMIENTO

Almacenamiento:

Conservar a 2 °C a 8 °C después de la recepción. No volver a congelar una vez descongelado.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Lea el prospecto antes de su uso y para más información sobre el almacenamiento.

Después de la primera punción, conservar a una temperatura de 2 °C a 30 °C y utilizar dentro de las 12 horas.

10.PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DE MEDICAMENTOS NO UTILIZADOS O MATERIALES DE DESECHO DERIVADOS DE DICHOS MEDICAMENTOS, SI PROCEDE

11.NAME Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Alemania

12.NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13.NÚMERO DE LOTE

Lote

14.CLASIFICACIÓN GENERAL DEL SUMINISTRO

15.INSTRUCCIONES DE USO

16.INFORMACIÓN EN BRAILLE

Justificación para no incluir Braille aceptada.

17.IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D con el identificador único incluido.

18.IDENTIFICADOR ÚNICO - DATOS LEGIBLES POR HUMANOS

PC
Sn
NN

INDICACIONES MÍNIMAS QUE DEBEN FIGURAR EN LAS PEQUEÑAS UNIDADES DE ENVASADO INMEDIATO

ETIQUETA DEL VIAL

1.NAME DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 15/15 mcg Inyección

Vacuna de ARNm COVID-19

Tozinameran/xxxtozinameran

En

2.MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

No diluir

3.FECHA DE CADUCIDAD

Exp

4.NÚMERO DE LOTE

Lote

5.CONTENIDO POR PESO, POR VOLUMEN O POR UNIDAD

6 dosis 15/15 mcg

6.OTROS

Tiempo de descarte:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 1-47-2002-000562-22-3

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.25 12:34:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.25 12:35:00 -03:00

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 15/15 microgramos por dosis dispersión inyectable
Vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Este medicamento es un vial multidosis con una tapa gris. No se debe diluir antes de su uso.

Un vial (2,25 ml) contiene 6 dosis de 0,3 ml, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Una dosis (0,3 ml) contiene 15 microgramos de tozinamerán y 15 microgramos de xxxtozinamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (encapsulado en nanopartículas lipídicas).

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión inyectable.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 15/15 microgramos por dosis dispersión inyectable está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2, en personas de 12 años de edad y mayores.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Dosis de refuerzo

En personas de 12 años de edad y mayores, se puede administrar una dosis de refuerzo inicial de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 por vía intramuscular no antes de los 3 meses después de la pauta primaria con Comirnaty. Se pueden administrar dosis subsiguientes de Comirnaty

Original/Ómicron BA.4-5 a partir de los 4 meses luego de una dosis de refuerzo previa de Comirnaty, Comirnaty Original/Ómicron BA.1 o Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5.

Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 también se puede administrar como dosis de refuerzo a personas de 18 años de edad y mayores que hayan recibido una pauta primaria consistente en otra vacuna contra la COVID-19.

Ciclo de vacunación primaria

Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 se indica únicamente para dosis de refuerzo.

Para ver más detalles sobre el ciclo de vacunación primaria para los sujetos de 12 años de edad en adelante, consulte el Resumen de las Características del Producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable y Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable.

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 en niños menores de 12 años de edad.

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada ≥ 65 años de edad.

Forma de administración

Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 15/15 microgramos por dosis dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular (ver sección 6.6). No se debe diluir antes de su uso.

Los viales de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 contienen 6 dosis de 0,3 ml de vacuna. Para extraer 6 dosis de un mismo vial, se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo. Si se utilizan jeringas y agujas convencionales, puede no haber el volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un mismo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:

- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- No combine el volumen sobrante de vacuna de varios viales.

El lugar preferido es el músculo deltoides del brazo.

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

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

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Recomendaciones generales

Hipersensibilidad y anafilaxia

Se han notificado eventos de anafilaxia. Siempre debe haber fácilmente disponibles, el tratamiento y la supervisión médica adecuada en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

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

Miocarditis y pericarditis

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

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

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

Todavía no se ha caracterizado el riesgo de miocarditis después de una tercera o cuarta dosis de Comirnaty y Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5.

Reacciones relacionadas con ansiedad

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

Enfermedad concomitante

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

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación

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

Personas inmunocomprometidas

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

La recomendación de considerar la posibilidad de administrar una tercera dosis en personas gravemente inmunocomprometidas se basa en datos serológicos limitados procedentes de una serie de casos publicados sobre el manejo clínico de pacientes con inmunocompromiso iatrogénico después de un trasplante de órgano sólido (ver sección 4.2).

Duración de la protección

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

Limitaciones de la efectividad de la vacuna

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Todavía no existen datos disponibles con respecto al uso de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 durante el embarazo.

Una gran cantidad de datos observacionales de mujeres embarazadas vacunadas con Comirnaty durante el segundo y tercer trimestre no han mostrado un aumento en los resultados adversos del embarazo. Si bien los datos sobre los resultados del embarazo después de la vacunación durante el primer trimestre actualmente son limitados, no se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Comirnaty se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

Todavía no existen datos disponibles con respecto al uso de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 durante la lactancia.

No se anticipan efectos en el recién nacido/niño lactante ya que la exposición sistémica de la mujer en lactancia a Comirnaty es insignificante. Los datos de observación de mujeres que estaban amamantando después de la vacunación no han mostrado riesgo de efectos adversos en recién nacidos/lactantes alimentados con leche materna. Comirnaty se puede utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Comirnaty adaptada a Ómicron; después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Ómicron BA.1 u Ómicron BA.1 Monovalente (4^{ta} dosis)

La seguridad de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 se infiere a partir de los datos de seguridad de los estudios de una dosis de refuerzo de una vacuna adaptada para Ómicron BA.1.

Participantes mayores de 55 años de edad

A un subconjunto del Estudio 4 (Fase 3), 305 adultos mayores de 55 años de edad que habían recibido 3 dosis de Comirnaty, se le administró una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Ómicron BA.1 (15/15 µg) entre 4,7 y 11,5 meses después de recibir la Dosis 3. Los participantes que recibieron un refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Ómicron BA.1 se sometieron a una mediana de seguimiento de al menos 1,7 meses hasta una fecha de corte correspondiente al 16 de mayo de 2022.

El perfil de seguridad general del refuerzo de Comirnaty Original/Ómicron BA.1 (cuarta dosis) fue similar a aquel observado después del refuerzo de Comirnaty (tercera dosis). Las reacciones adversas más frecuentes en participantes mayores de 55 años de edad fueron dolor en el lugar de la inyección (>50%), fatiga (>40%), dolor de cabeza (>30%), mialgia (>20%), escalofríos y artralgia (>10%). No se identificaron reacciones adversas nuevas con Comirnaty Original/Ómicron BA.1.

Participantes de 18 a ≤55 años de edad

A un subconjunto de 315 adultos de 18 a ≤55 años de edad que habían recibido 3 dosis de Comirnaty, se le administró una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Ómicron BA.1 30 µg (monovalente) 90 a 180 días después de recibir la Dosis 3. Los participantes que recibieron un refuerzo (cuarta dosis) de la vacuna monovalente contra Ómicron BA.1 tuvieron una mediana de seguimiento de 1,4 meses. Las reacciones adversas más frecuentes en estos participantes fueron dolor en el lugar de la inyección (>70%), fatiga (>60%), dolor de cabeza (>40%), mialgia (>30%), escalofríos (>30%) y artralgia (>20%).

Comirnaty (30 µg)

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

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

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

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

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

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

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

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

Participantes de 18 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo

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

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

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

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

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

Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos de Comirnaty y Comirnaty Original/Ómicron BA.1 y en la experiencia postautorización de Comirnaty en personas de 12 años de edad y mayores

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

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

Tabla 1: Reacciones adversas en los ensayos clínicos de Comirnaty y Comirnaty Original/Ómicron BA.1 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 12 años de edad y mayores

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Linfadenopatía ^a			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria ^b , angioedema ^b)			Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Disminución del apetito			
Trastornos psiquiátricos			Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		Letargia	Parálisis facial periférica aguda ^c		Parestesia ^d , Hipoestesia ^d
Trastornos cardiacos					Miocarditis ^d ; pericarditis ^d	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^d	Náuseas; vómitos ^d				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis; sudoración nocturna			Eritema multiforme ^d
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia; mialgia		Dolor en la extremidad ^e			

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos; fiebre ^f ; hinchazón en el lugar de inyección	Enrojecimiento en el lugar de inyección	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección			Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna ^d ; hinchazón facial ^e

- Se observó una frecuencia más alta de linfadenopatía (2,8 % frente a 0,4 %) en los participantes que recibieron una dosis de refuerzo en el estudio 4 que en los que recibieron 2 dosis.
- La categoría de frecuencia para la urticaria y el angioedema fue Raras.
- Durante el periodo de seguimiento de la seguridad del ensayo clínico hasta el 14 de noviembre de 2020, cuatro participantes del grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 notificaron parálisis facial periférica aguda. La aparición de parálisis facial tuvo lugar el día 37 después de la primera dosis (el participante no recibió la segunda dosis) y los días 3, 9 y 48 después de la segunda dosis. No se notificaron casos de parálisis facial periférica aguda en el grupo del placebo.
- Reacción adversa determinada después de la autorización.
- Hace referencia al grupo vacunado.
- Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis que después de la primera dosis.
- Se ha comunicado hinchazón facial en receptores de vacunas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico en la fase posterior a la comercialización.

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis

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

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Comirnaty. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 0,265 (IC del 95 % de 0,255 a 0,275) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días tras la segunda dosis, hubo 0,57 (IC del 95 % de 0,39 a 0,75) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Eficacia

Comirnaty adaptada a Ómicron

La eficacia de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 se infiere a partir de los datos clínicos de los estudios de una dosis de refuerzo de una vacuna adaptada para Ómicron BA.1.

Inmunogenicidad en participantes mayores de 55 años de edad después de una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Ómicron BA.1 (4^a dosis)

En un análisis de un subconjunto del Estudio 4 (Subestudio E), 610 adultos mayores de 55 años de edad que habían completado una serie de 3 dosis de Comirnaty recibieron 1 de las siguientes vacunas como dosis de refuerzo (cuarta dosis): Comirnaty (30 µg) o Comirnaty Original/Ómicron BA.1 (15/15 µg). Las GMR y las tasas de serorrespuesta se evaluaron 1 mes después de la administración del refuerzo de Comirnaty Original/Ómicron BA.1 (15/15 µg). La dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Ómicron BA.1 (15/15 µg) se administró entre 4,7 y 11,5 meses (mediana de 6,3 meses) después de la tercera dosis.

El objetivo primario del análisis era evaluar la superioridad con respecto al nivel de título de neutralización y la ausencia de inferioridad respecto de la tasa de serorrespuesta de la respuesta inmunitaria contra Ómicron inducida por una dosis de Comirnaty Original/Ómicron BA.1 (15/15 µg) en relación con la respuesta provocada por una dosis de Comirnaty (30 µg) administrada como cuarta dosis en participantes mayores de 55 años de edad que ya recibieron Comirnaty.

Se cumplió la superioridad de Comirnaty Original/Ómicron BA.1 (15/15 µg) con respecto a Comirnaty (30 µg), ya que el límite inferior del IC del 95% bilateral para la GMR fue >1 (Tabla 2).

La diferencia en las proporciones de participantes que alcanzaron una serorrespuesta entre el grupo con Ómicron BA.1 (15/15 µg) y el grupo con Comirnaty Original fue de 14,6 (IC del 95% bilateral: 4,0; 24,9). Se cumplió la ausencia de inferioridad, ya que el límite inferior del IC del 95% bilateral

correspondiente a la diferencia en los porcentajes de participantes con serorrespuesta es $>-5\%$ (Tabla 3).

Tabla 2: Subestudio E: Razones de la media geométrica para la comparación entre los grupos de vacuna: participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la Dosis 4, cohorte expandida, subconjunto de inmunogenicidad, participantes mayores de 55 años de edad, población con inmunogenicidad evaluable

Ensayo	Grupo de vacunas (conforme a la aleatorización)	Punto temporal de muestreo ^a	N ^b	GMT (IC del 95% ^c)	GMR (IC del 95% ^d)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - Ómicron BA.1 - NT50 (título)	Comirnaty (30 µg)	1 mes	163	455,8 (365,9; 567,6)	
	Comirnaty Original/Ómicron BA.1 (15/15 µg)	1 mes	178	711,0 (588,3; 859,2)	1,56 (1,17; 2,08)

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = título de la media geométrica; LLOQ = límite inferior de cuantificación; unión a la proteína N = unión a la nucleoproteína del SARS-CoV-2; NAAT = prueba de amplificación de ácido nucleico; NT50 = título de neutralización del 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Nota: Subconjunto de inmunogenicidad = una muestra aleatoria de 230 participantes en cada grupo de vacunas seleccionado a partir de la cohorte expandida.

Nota: Se incluyó en el análisis a participantes sin evidencia serológica ni virológica (antes de la toma de muestra de sangre 1 mes después de la vacunación del estudio) de infección anterior por SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo en el anticuerpo de unión a la proteína N [suero] en la vacunación del estudio y en las visitas 1 mes después de la vacunación del estudio, resultado de NAAT negativo [hisopo nasal] en la visita de vacunación del estudio y cualquier visita no programada anterior a la toma de muestra de sangre 1 mes después de la vacunación del estudio) y sin antecedentes médicos de COVID-19.

- Intervalo de toma de muestra de sangre especificado por el protocolo.
- n = cantidad de participantes con resultados de ensayo válidos y determinados para el ensayo especificado en el punto temporal de muestreo especificado.
- Los GMT y los IC del 95% bilaterales se calcularon exponenciando el logaritmo medio de los títulos y los IC correspondientes (con base en la distribución t de Student). Los resultados del ensayo inferiores al LLOQ se establecieron en $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Las GMR y los IC del 95% bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia media de los logaritmos de los títulos (grupo de vacuna en la fila correspondiente - Comirnaty [30 µg]) y el IC correspondiente (con base en la distribución t de Student).

Tabla 3: Subestudio E: Cantidad (%) de participantes que alcanzaron una serorrespuesta: participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la Dosis 4, cohorte expandida, subconjunto de inmunogenicidad, participantes mayores de 55 años de edad, población con inmunogenicidad evaluable

Ensayo	Grupo de vacunas (conforme a la aleatorización)	Punto temporal de muestreo ^a	N ^b	n ^c (%) (IC del 95% ^d)	Diferencia % ^e (IC del 95% ^f)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - Ómicron BA.1 - NT50 (título)	Comirnaty (30 µg)	1 mes	149	85 (57,0) (48,7; 65,1)	
	Comirnaty Original/Ómicron BA.1 (15/15 µg)	1 mes	169	121 (71,6) (64,2; 78,3)	14,6 (4,0; 24,9)

Abreviaturas: LLOQ = límite inferior de cuantificación; unión a la proteína N = unión a la nucleoproteína del SARS-CoV-2; NAAT = prueba de amplificación de ácido nucleico; NT50 = título de neutralización del 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Nota: Subconjunto de inmunogenicidad = una muestra aleatoria de 230 participantes en cada grupo de vacunas seleccionado a partir de la cohorte expandida.

Nota: La serorrespuesta se define como un aumento de ≥ 4 veces desde el periodo inicial (antes de la vacunación del estudio). Si la determinación inicial es inferior al LLOQ, la medición posterior a la vacunación de $\geq 4 \times$ LLOQ se considera una serorrespuesta.

Nota: Se incluyó en el análisis a participantes sin evidencia serológica ni virológica (antes de la toma de muestra de sangre 1 mes después de la vacunación del estudio) de infección anterior por SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo en el anticuerpo de unión a la proteína N [suero] en la vacunación del estudio y en las visitas 1 mes después de la vacunación del estudio, resultado de NAAT negativo [hisopo nasal] en la visita de vacunación del estudio y cualquier visita no programada anterior a la toma de muestra de sangre 1 mes después de la vacunación del estudio) y sin antecedentes médicos de COVID-19.

- Intervalo de toma de muestra de sangre especificado por el protocolo.
- N = cantidad de participantes con resultados de ensayo válidos y determinados para el ensayo especificado en el punto temporal anterior a la vacunación y el punto temporal de muestreo especificado. Este valor es el denominador para el cálculo del porcentaje.
- n = Cantidad de participantes con serorrespuesta 1 mes después de la vacunación en el ensayo especificado.
- IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
- Diferencia en las proporciones, expresada en porcentaje (grupo de vacuna en la fila correspondiente - Comirnaty [30 µg]).
- IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresado como porcentaje.

Inmunogenicidad en participantes de 18 a ≤ 55 años de edad después de una dosis de refuerzo de Comirnaty o una dosis monovalente contra Ómicron BA.1 (4^{ta} dosis)

En el Subestudio D [un subconjunto del Estudio 2 (Fase 3) y el Estudio 4 (Fase 3)], 640 participantes de 18 a ≤ 55 años de edad que habían recibido 3 dosis de Comirnaty recibieron 1 de las siguientes vacunas como refuerzo (cuarta dosis): Comirnaty (30 µg) u Ómicron BA.1 monovalente entre 90 y 180 después de recibir la Dosis 3.

En el subconjunto de inmunogenicidad primaria de participantes sin evidencia previa de infección hasta 1 mes después de la Dosis 4, la proporción de GMT para el grupo con Ómicron BA.1 monovalente respecto a el GMR del grupo con Comirnaty fue de 1,75 (IC del 95% bilateral: 1,39; 2,22) (Tabla 4).

El límite inferior del IC del 95% bilateral para el GMR fue >1 , lo cual cumple con el criterio de superioridad previamente especificado. Por lo tanto, se cumplió la superioridad de Ómicron BA.1 monovalente con respecto a Comirnaty para la variante Ómicron con base en el GMR 1 mes después de la Dosis 4.

La diferencia en las proporciones de participantes que alcanzaron una serorrespuesta entre el grupo con Ómicron BA.1 monovalente y el grupo Comirnaty fue del 23,0% (IC del 95% bilateral: 11,1; 34,3) (Tabla 5), se cumplió el criterio de ausencia de inferioridad (límite inferior del IC del 95% bilateral > -5).

Tabla 4: Subestudio D: Razones de la media geométrica para la comparación entre los grupos de vacunas: cohorte 2, subconjunto de inmunogenicidad primaria, participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la Dosis 4, población con inmunogenicidad evaluable

		Grupo de vacunas (conforme a la aleatorización)				Ómicron BA.1 Monovalente/ Comirnaty
		Ómicron BA.1 monovalente (30 µg)		Comirnaty (30 µg)		
Ensayo	Dosis/punto temporal de muestreo ^a	n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)	GMR ^d (IC del 95% ^d)
Ensayo de neutralización de SARS-CoV-2 - Ómicron BA.1 - NT50 (título)	1/1 mes	132	1929,2 (1631,5; 2281,1)	141	1099,6 (932,0; 1297,4)	1,75 (1,39; 2,22)

Abreviaturas: GMT = título de la media geométrica; GMR = razón de la media geométrica; LLOQ = límite inferior de cuantificación; unión a la proteína N = unión a la nucleoproteína del SARS-CoV-2; NAAT = prueba de amplificación de ácido nucleico; NT50 = título de neutralización del 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Nota: Subconjunto de inmunogenicidad primario = una muestra aleatoria de 175 participantes en cada grupo de vacunas seleccionado a partir del conjunto completo expandido.

Nota: Se incluyó en el análisis a participantes sin evidencia serológica ni virológica (antes de la toma de muestra de sangre 1 mes después de la primera vacunación del estudio) de infección anterior por SARS-CoV2 (es decir, resultado negativo en el anticuerpo de unión a la proteína N [suero] en la primera vacunación del estudio y en las visitas 1 mes después de la vacunación del estudio, resultado de NAAT negativo [hisopo nasal] en la visita de la primera vacunación del estudio y cualquier visita no programada anterior a la toma de muestra de sangre 1 mes después de la primera vacunación del estudio) y sin antecedentes médicos de COVID-19.

- Intervalo de toma de muestra de sangre especificado por el protocolo.
- n = Cantidad de participantes con resultados de ensayo válidos y determinados para el ensayo especificado en el punto temporal de muestreo especificado.
- Los GMT y los IC del 95% bilaterales se calcularon exponenciando el logaritmo medio de los títulos y los IC correspondientes (con base en la distribución t de Student). Los resultados del ensayo inferiores al LLOQ se establecieron en $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Las GMR y los IC del 95% bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia media de los logaritmos de los títulos (Ómicron BA.1 monovalente [30 µg] - Comirnaty [30 µg]) y el IC correspondiente (con base en la distribución t de Student).

Tabla 5: Subestudio D: Diferencia en los porcentajes de participantes con serorrespuesta: cohorte 2, subconjunto de inmunogenicidad primaria, participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la Dosis 4, población con inmunogenicidad evaluable

		Grupo de vacunas (conforme a la aleatorización)				Diferencia
		Ómicron BA.1 monovalente (30 µg)		Comirnaty (30 µg)		
Ensayo	Dosis/punto temporal de muestreo ^a	N ^a	n ^b (%) (IC del 95% ^c)	N ^a	n ^b (%) (IC del 95% ^c)	% ^d (IC del 95% ^e)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - Ómicron BA.1 - NT50 (título)	1/1 mes	130	81 (62,3) (53,4; 70,7)	140	55 (39,3) (31,1; 47,9)	23,0 (11,1; 34,3)

		Grupo de vacunas (conforme a la aleatorización)				
		Ómicron BA.1 monovalente (30 µg)		Comirnaty (30 µg)		Diferencia
Ensayo	Dosis/punto temporal de muestreo ^a	N ^a	n ^b (%) (IC del 95% ^c)	N ^a	n ^b (%) (IC del 95% ^c)	% ^d (IC del 95% ^e)

Abreviaturas: LLOQ = límite inferior de cuantificación; unión a la proteína N = unión a la nucleoproteína del SARS-CoV-2; NAAT = prueba de amplificación de ácido nucleico; NT50 = título de neutralización del 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Nota: La serorrespuesta se define como un aumento de ≥ 4 veces desde el periodo inicial (antes de la primera dosis de la vacunación del estudio). Si la determinación inicial es inferior al LLOQ, la medición posterior la vacunación de $\geq 4 \times$ LLOQ se considera una serorrespuesta.

Nota: Subconjunto de inmunogenicidad primario = una muestra aleatoria de 175 participantes en cada grupo de vacunas seleccionado a partir del conjunto completo expandido.

Nota: Se incluyó en el análisis a participantes sin evidencia serológica ni virológica (antes de la toma de muestra de sangre 1 mes después de la primera vacunación del estudio) de infección anterior por SARS-CoV2 (es decir, resultado negativo en el anticuerpo de unión a la proteína N [suero] en la primera vacunación del estudio y en las visitas 1 mes después de la vacunación del estudio, resultado de NAAT negativo [hisopo nasal] en la visita de la primera vacunación del estudio y cualquier visita no programada anterior a la toma de muestra de sangre 1 mes después de la primera vacunación del estudio) y sin antecedentes médicos de COVID-19.

- N = cantidad de participantes con resultados de ensayo válidos y determinados para el ensayo especificado en el punto temporal anterior a la vacunación y el punto temporal de muestreo especificado. Este valor es el denominador para los cálculos del porcentaje.
- n = Cantidad de participantes con serorrespuesta para el ensayo indicado en el punto temporal de muestreo especificado.
- IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
- Diferencia en las proporciones, expresada en porcentaje (Ómicron BA.1 monovalente [30 µg] - Comirnaty [30 µg]).
- IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresado como porcentaje.

Comirnaty (30 µg)

El estudio 2 es un estudio de fase 1/2/3, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento para el observador, de selección de vacuna candidata, de búsqueda de dosis y de eficacia en participantes de 12 años de edad y mayores. La aleatorización se estratificó en función de la edad: de 12 a 15 años de edad, de 16 a 55 años de edad o de 56 años de edad y mayores, con un mínimo del 40 % de participantes en el grupo ≥ 56 años. En el estudio se excluyó a los participantes inmunocomprometidos y a aquellos que tenían un diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19. Se incluyó a participantes con enfermedad estable preexistente, definida como enfermedad que no requirió un cambio importante del tratamiento ni hospitalización por agravamiento de la enfermedad en las 6 semanas previas a la inclusión, así como a participantes con infección estable conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB).

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

En la parte de fase 2/3 del estudio 2, según los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó de forma equilibrada a aproximadamente 44.000 participantes para recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 o del placebo. Los análisis de la eficacia incluyeron a participantes que recibieron su segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera dosis. La mayoría (93,1 %) de los receptores de la vacuna recibió la segunda dosis entre 19 días y 23 días después de la primera dosis. Está previsto realizar un seguimiento de los participantes durante un máximo de 24 meses después de la segunda dosis, para efectuar evaluaciones de la seguridad y eficacia frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 14 días antes y después de la administración de una vacuna antigripal para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19. En el estudio clínico, los participantes debían respetar un intervalo mínimo de 60 días antes o después de recibir hemoderivados/productos plasmáticos o inmunoglobulinas hasta la conclusión del estudio para recibir el placebo o la vacuna de ARNm frente a COVID-19.

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

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

No se observaron diferencias clínicas significativas en la eficacia global de la vacuna en participantes que presentaban riesgo de COVID-19 grave, incluidos aquellos con 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave (p. ej., asma, índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m², enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión).

La información sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 6.

Tabla 6: Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis, por subgrupo de edad – Participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la segunda dosis – Población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N^a = 18.198 casos n1^b Tiempo de vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a = 18.325 casos n1^b Tiempo de vigilancia^c (n2^d)	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)^e
Todos los participantes	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
De 16 a 64 años	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 años o mayores	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
De 65 a 74 años	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 años y mayores	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- Tiempo de vigilancia total en 1.000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión

de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

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

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

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

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

La información actualizada sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la tabla 7.

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

Subgrupo	Vacuna de ARNm frente a COVID-19 N^a = 20.998 casos n1^b Tiempo de vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a = 21.096 casos n1^b Tiempo de vigilancia^c (n2^d)	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC del 95 %^e)
Todos los participantes ^f	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años o mayores	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
De 65 a 74 años	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 años y mayores	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

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

- e. El intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
- f. Se incluyen los casos confirmados en participantes de entre 12 y 15 años de edad: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

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

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

Eficacia frente a la COVID-19 grave

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

A fecha de 13 de marzo de 2021, solo se presenta la eficacia de la vacuna frente a la COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 (tabla 8), ya que el número de casos de COVID-19 en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar en los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 tanto en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 como en el grupo del placebo.

Tabla 8: Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 conforme a la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos* después de la primera dosis o a partir de 7 días después de la segunda dosis en el seguimiento controlado con placebo

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

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

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

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardiaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno ≤ 93 % en el aire ambiente al nivel del mar, o cociente entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno < 300 mm Hg).
- Insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación con membrana extracorpórea [OMECA]).
- Evidencia de choque cardiocirculatorio (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mm Hg o necesidad de vasopresores).
- Disfunción renal, hepática o neurológica aguda significativa.
- Ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- Muerte.

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

- b. n_2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- c. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
- d. Eficacia evaluada en toda la población evaluable en cuanto a la eficacia disponible que recibió la primera dosis (población por intención de tratar modificada) que incluía a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio.
- e. Tiempo de vigilancia total en 1.000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es desde la primera dosis hasta el final del período de vigilancia.
- f. Eficacia evaluada en la población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) que incluía a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio conforme a la aleatorización dentro del plazo predefinido y que no presentaban ninguna desviación importante del protocolo conforme al criterio del médico.
- g. Tiempo de vigilancia total en 1.000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

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

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

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

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

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

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

Inmunogenicidad en participantes de 18 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo

La efectividad de una dosis de refuerzo de Comirnaty se basó en una evaluación de los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % (NT50) frente al SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) en el Estudio 2. En este estudio, la dosis de refuerzo se administró de 5 a 8 meses (mediana de 7 meses) después de la segunda dosis. En el estudio 2, los análisis del NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con 1 mes después de la pauta primaria en personas de entre 18 y 55 años de edad que no presentaban evidencia serológica ni virológica de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo demostraron la ausencia de inferioridad en cuanto a la razón de la media geométrica (GMR) y a la diferencia en las tasas de respuesta serológica. La respuesta serológica

para un participante se definió como la consecución de un aumento ≥ 4 veces en el NT50 con respecto al valor inicial (antes de la pauta primaria). Estos análisis se resumen en la tabla 9.

Tabla 9: Análisis de neutralización del SARS-CoV-2: NT50 (título)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) - Comparación de la GMT y de la tasa de respuesta serológica de 1 mes después de la dosis de refuerzo con 1 mes después de la pauta primaria en participantes de entre 18 y 55 años de edad sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo* en la población de inmunogenicidad evaluable en cuanto a la dosis de refuerzo[±]

	N	1 mes después de la dosis de refuerzo (IC del 95 %)	1 mes después de la pauta primaria (IC del 95 %)	1 mes después de la dosis de refuerzo/1 mes después de la pauta primaria (IC del 97,5 %)	Objetivo de ausencia de inferioridad cumplido (S/N)
Media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 % (GMT^b)	212 ^a	2.466,0 ^b (2.202,6; 2.760,8)	750,6 ^b (656,2; 858,6)	3,29 ^c (2,77; 3,90)	S ^d
Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %[†]	200 ^e	199 ^f 99,5 % (97,2 %, 100,0 %)	196 ^f 98,0 % (95,0 %, 99,5 %)	1,5% ^g (- 0,7 %, 3,7 % ^h)	S ⁱ

Abreviaturas: GMR = razón de la media geométrica; GMT = media geométrica de los títulos; IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NT50 = título de anticuerpos neutralizantes del 50 %; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; S/N = sí/no; TAAN = técnica de amplificación de ácidos nucleicos; unión a la proteína N = unión a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

[†] El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó mediante la prueba SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Esta prueba utiliza un virus marcador fluorescente derivado de la cepa USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución sérica recíproca a la que el 50 % del virus está neutralizado.

* Se incluyó en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (hasta 1 mes después de recibir una dosis de refuerzo de Comirnaty) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal]) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo.

[±] Todos los participantes elegibles que habían recibido 2 dosis de Comirnaty conforme a la aleatorización inicial, que habían recibido la segunda dosis en el plazo predefinido (entre 19 y 42 días después de la primera dosis), que habían recibido una dosis de refuerzo de Comirnaty, que tenían al menos 1 resultado válido y determinado de inmunogenicidad después de la dosis de refuerzo obtenido a partir de una extracción de sangre realizada en el plazo apropiado (entre 28 y 42 días después de la dosis de refuerzo) y que no presentaban ninguna otra desviación importante del protocolo conforme a la valoración del médico.

a. n = Número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis en ambos puntos temporales de obtención de muestras en el plazo especificado.

b. La GMT y los IC del 95 % bilaterales se calcularon potenciando el logaritmo de la media de los títulos y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student). Los resultados del análisis inferior al LLOQ se definieron en $0,5 \times \text{LLOQ}$.

c. Las GMR y los IC del 97,5 % bilaterales se calcularon potenciando las diferencias de la media en los logaritmos del análisis y los IC correspondientes (con arreglo a la distribución de la *t* de Student).

d. Se declara ausencia de inferioridad si el límite inferior del IC del 97,5 % bilateral para la GMR es $>0,67$ y la estimación puntual de la GMR es $\geq 0,80$.

e. n = Número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis para el análisis especificado en el momento inicial, 1 mes después de la segunda dosis y 1 mes después de la dosis de refuerzo en el plazo especificado. Estos valores son los denominadores para los cálculos del porcentaje.

-
- f. Número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado a la dosis dada/en el punto temporal de obtención de muestras dado.
 - g. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (1 mes después de la dosis de refuerzo – 1 mes después de la segunda dosis).
 - h. IC bilateral de Wald ajustado para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
 - i. Se declara ausencia de inferioridad si el límite inferior del IC del 97,5 % bilateral para la diferencia en porcentaje es >-10 %.

Eficacia relativa de la vacuna en participantes de 16 años de edad y mayores, después de la dosis de refuerzo

En un análisis intermedio de la eficacia del estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo realizado en aproximadamente 10.000 participantes de 16 años de edad y mayores reclutados del estudio 2, se evaluaron los casos confirmados de COVID-19 acumulados entre al menos 7 días después de la dosis de refuerzo y una fecha de corte de los datos de 5 de octubre de 2021, que representa una mediana de 2,5 meses de seguimiento posterior a la dosis de refuerzo. La dosis de refuerzo se administró entre 5 y 13 meses (mediana de 11 meses) después de la segunda dosis. Se evaluó la eficacia vacunal de la dosis de refuerzo de Comirnaty después de la pauta primaria en comparación con el grupo de dosis de refuerzo de placebo, que solo recibió la dosis de la pauta primaria.

En la tabla 10 se presenta la información sobre la eficacia relativa de la vacuna en participantes de 16 años de edad y mayores sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2. La eficacia relativa de la vacuna en participantes con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 %: del 88,5 % al 97,9 %), similar a la observada en los participantes sin evidencia de infección previa. Los casos primarios de COVID-19 observados a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo fueron 7 casos primarios en el grupo de Comirnaty y 124 casos primarios en el grupo del placebo.

Tabla 10: Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo – Participantes de 16 años de edad y mayores sin evidencia de infección – Población evaluable en cuanto a la eficacia

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	Comirnaty N^a = 4.695 casos n1^b Tiempo de vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a = 4.671 casos n1^b Tiempo de vigilancia^c (n2^d)	Porcentaje de eficacia relativa de la vacuna^e (IC del 95 %^f)
Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo	6 0,823 (4.659)	123 0,792 (4.614)	95,3 (89,5, 98,3)

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

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

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- Tiempo de vigilancia total en 1.000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo hasta el final del período de vigilancia.
- n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- Eficacia relativa de la vacuna en el grupo de la dosis de refuerzo de Comirnaty en comparación con el grupo del placebo (sin dosis de refuerzo).
- El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia relativa de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.

Inmunogenicidad de una dosis de refuerzo después de una vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19

La eficacia de una dosis de refuerzo de Comirnaty (30 µg) en personas que han completado una vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) se infiere a partir de los datos de inmunogenicidad de un ensayo clínico de fase 1/2 abierto independiente (NCT04889209) de los National Institutes of Health (NIH) realizado en Estados Unidos. En este estudio, adultos (intervalo de entre 19 y 80 años de edad) que habían completado la vacunación primaria con una pauta de dos dosis de 100 µg de la vacuna de Moderna (N = 51, edad media 54 ± 17), una dosis única de la vacuna de Janssen (N = 53, edad media 48 ± 14) o una pauta de dos dosis de 30 µg de Comirnaty (N = 50, edad media 50 ± 18) al menos 12 semanas antes de la inclusión en el estudio y que no notificaron antecedentes de infección por el SARS-CoV-2 recibieron una dosis de refuerzo de Comirnaty (30 µg). El refuerzo con Comirnaty indujo un aumento por un factor de 36, 12 y 20 de la razón de la media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) de los títulos de anticuerpos neutralizantes después de las dosis primarias de las vacunas de Janssen y Moderna y de Comirnaty, respectivamente.

El refuerzo heterólogo con Comirnaty también se evaluó en el estudio CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), un ensayo de fase 2 multicéntrico, aleatorizado y controlado de la vacunación con una tercera dosis de refuerzo frente a COVID-19, en el que se asignó aleatoriamente a 107 participantes adultos (mediana de edad de 71 años, intervalo intercuartílico de entre 54 y 77 años) al menos 70 días después de dos dosis de la vacuna frente a COVID-19 de AstraZeneca. Tras la pauta primaria de la vacuna frente a COVID-19 de AstraZeneca, la variación de la GMR de anticuerpos

neutralizantes (NT50) contra el pseudovirus (salvaje) aumentó por un factor de 21,6 con el refuerzo heterólogo con Comirnaty (n = 95).

Población pediátrica

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

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Toxicidad general

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

Genotoxicidad/carcinogenicidad

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

Toxicidad para la reproducción

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

Vial congelado

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

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

Si se conservan congelados a entre -90 °C y -60 °C, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre 2 °C y 8 °C durante 6 horas o se pueden conservar viales individuales a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos.

Vial descongelado

Conservación y transporte durante 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 12 meses.

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

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

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

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

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

- Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de 10 semanas si se conserva a temperaturas de entre -2 °C y 2 °C durante el periodo de conservación de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C.
- Los datos de estabilidad indican que el vial se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C, incluidas hasta 12 horas después de la primera punción.

Esta información tiene por finalidad guiar a los profesionales sanitarios solo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

Vial abierto

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 12 horas a entre 2 °C y 30 °C que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya los riesgos de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y la primera apertura, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

2,25 ml de dispersión en un vial multidosis transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una tapa de cierre de plástico *flip-off* de color gris con un precinto de aluminio. Cada vial contiene 6 dosis, ver sección 6.6.

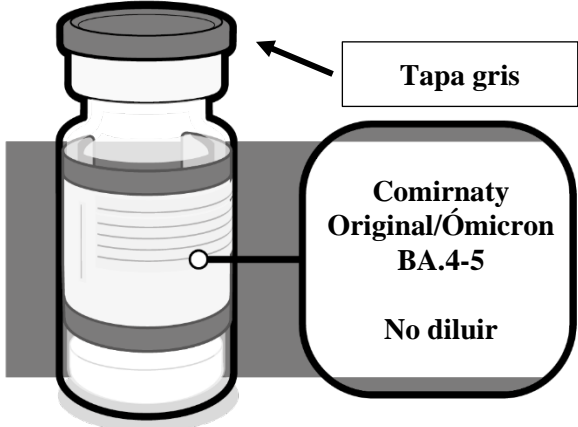
Tamaños del envase: 195 viales o 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

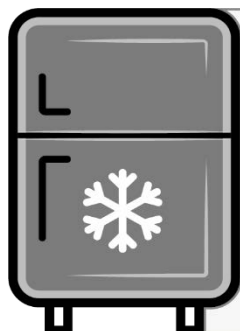
6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la manipulación

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

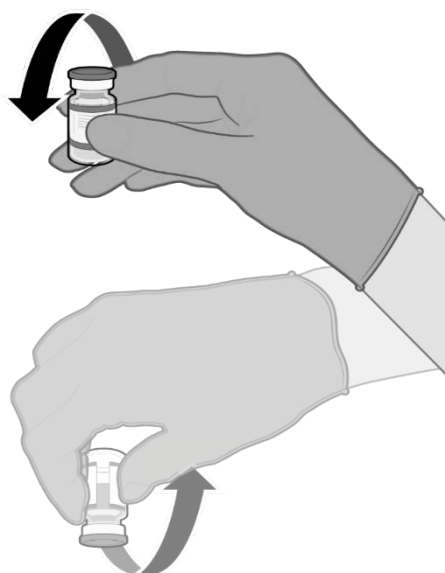
VERIFICACIÓN DEL VIAL DE COMIRNATY ORIGINAL/ÓMICRON BA.4-5 15/15 MICROGRAMOS POR DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)	
	<ul style="list-style-type: none">• Compruebe que el vial tiene una tapa de plástico de color gris y un borde gris alrededor de la etiqueta y el nombre del producto es Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 15/15 microgramos por dosis dispersión inyectable.• Si el vial tiene una tapa plástica gris y un borde gris y el nombre del producto es Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable, consulte el Resumen de las Características del Producto correspondiente a esta formulación.• Si la tapa plástica y el borde alrededor de la etiqueta son de otro color, como púrpura o naranja, consulte el Resumen de las Características del Producto de estas vacunas Comirnaty.

**MANEJO ANTES DEL USO DE COMIRNATY ORIGINAL/ÓMICRON BA.4-5
15/15 MICROGRAMOS POR DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE
12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)**



Conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C, actualizar la fecha de caducidad en la caja

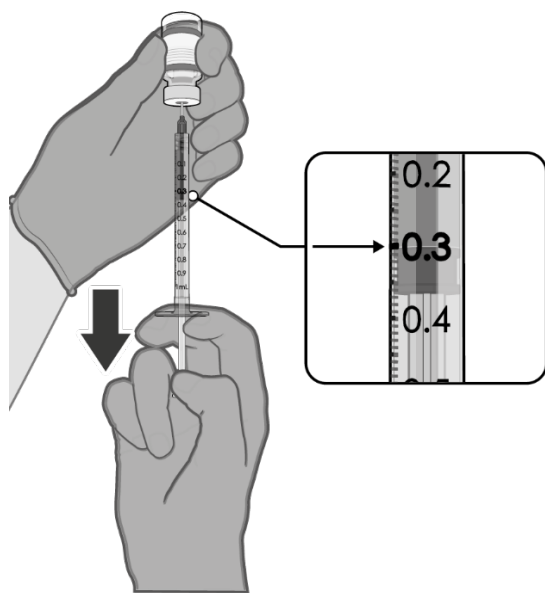
- Si el vial multidosis se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 6 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.



Suavemente 10 veces

- Mezcle suavemente los viales invirtiéndolos diez veces antes de su uso. No los agite.
- Antes de mezclarla, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas de color entre blanco y blanquecino.
- Después de mezclarla, la vacuna debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna si presenta partículas visibles o un cambio de color.

PREPARACIÓN DE DOSIS INDIVIDUALES DE 0,3 ml DE COMIRNATY ORIGINAL/ÓMICRON BA.4-5 15/15 MICROGRAMOS POR DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)



0,3 ml de vacuna

- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga 0,3 ml de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5.

Para extraer 6 dosis de un mismo vial se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo.

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

- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Anote la hora y la fecha apropiadas en el vial. Deseche la vacuna que no ha sido utilizada 12 horas después de la primera punción.

Eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1528/XXX
EU/1/20/1528/XXX

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

Fecha de la primera autorización: 21/diciembre/2020

Fecha de la última renovación: 03/noviembre/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-2002-000562-22-3

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.25 12:34:50 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.25 12:34:51 -03:00

Prospecto: información para el usuario

Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 15/15 microgramos por dosis dispersión inyectable Adultos y adolescentes a partir de 12 años vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) tozinamerán/xxctozinamerán

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir esta vacuna, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5
3. Cómo se administra Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 y para qué se utiliza

Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2.

Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 15/15 microgramos por dosis dispersión inyectable se administra como dosis de refuerzo a adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad vacunados anteriormente con Comirnaty, Comirnaty Original/Ómicron BA.1 o Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 en personas de 18 años de edad en adelante inmunizadas anteriormente con otra vacuna contra la COVID-19.

La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Debido a que Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causar la COVID-19.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5

Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 no se debe administrar

- si es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir la vacuna si:

- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave o problemas para respirar después de la inyección de cualquier otra vacuna o después de que se le administrara Comirnaty en el pasado;

- está nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de una inyección con una aguja;
- tiene una enfermedad grave o una infección con fiebre alta. No obstante, puede ser vacunado si tiene una fiebre leve o una infección de las vías respiratorias altas como un resfriado;
- tiene un problema hemorrágico, se le forman cardenales con facilidad o usa un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por el VIH o por algún medicamento, como los corticosteroides, que afectan al sistema inmunitario.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardíaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento externo del corazón) después de la vacunación con Comirnaty (ver sección 4). Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. Después de la vacunación, debe estar alerta a los signos de miocarditis y pericarditis, como dificultad para respirar, palpitaciones y dolor torácico, y debe buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan.

Como con cualquier vacuna, Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 puede no proteger completamente a todas las personas que lo reciban y no se sabe cuánto tiempo estará usted protegido.

La eficacia de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 puede ser menor en personas inmunocomprometidas. En estos casos, debería continuar manteniendo las precauciones físicas para ayudar a prevenir la COVID-19. Además, sus contactos estrechos deberían vacunarse según proceda. Comente con su médico las recomendaciones individuales apropiadas.

Niños

Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 15/15 microgramos por dosis dispersión inyectable no está recomendada para niños menores de 12 años.

Otros medicamentos y Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o cree que podría estarlo, informe a su médico, enfermero o farmacéutico antes de recibir esta vacuna.

Todavía no existen datos disponibles con respecto al uso de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 durante el embarazo. Comirnaty se puede utilizar durante el embarazo. Una gran cantidad de información de mujeres embarazadas vacunadas con Comirnaty durante el segundo y tercer trimestre no han mostrado efectos negativos sobre el embarazo o el recién nacido. Si bien la información sobre los efectos sobre el embarazo o el recién nacido después de la vacunación durante el primer trimestre es limitada, no se ha observado ningún cambio en el riesgo de aborto espontáneo.

Todavía no existen datos disponibles con respecto al uso de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 durante la lactancia. Comirnaty puede administrarse durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Espere a que estos efectos hayan desaparecido antes de conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo se administra Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5

Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 se administra en forma de inyección de 0,3 ml en un músculo del brazo.

Se debe administrar una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 no antes de los 3 meses después de la pauta de vacunación primaria con Comirnaty en personas de 12 años de edad y mayores. Las dosis posteriores se pueden administrar a partir de 4 meses después de una dosis de refuerzo anterior de Comirnaty, Comirnaty Original/Ómicron BA.1 o Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5.

Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 también se puede administrar como dosis de refuerzo a personas de 18 años de edad y mayores que hayan recibido una pauta de vacunación primaria consistente en otra vacuna contra la COVID-19. Consulte a su profesional sanitario sobre la elegibilidad para la dosis de refuerzo y sobre el momento de administrarla.

Para el ciclo de vacunación primaria en personas de 12 años de edad en adelante, consulte el Prospecto de Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- lugar de inyección: dolor, hinchazón
- cansancio
- dolor de cabeza
- dolor muscular
- escalofríos
- dolor en las articulaciones
- diarrea
- fiebre

Algunos de estos efectos adversos fueron ligeramente más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad que en adultos.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- enrojecimiento en el lugar de inyección
- náuseas
- vómitos

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (observado con mayor frecuencia después de la dosis de refuerzo)
- malestar
- dolor en el brazo
- insomnio
- picor en el lugar de inyección
- reacciones alérgicas tales como erupción cutánea o picor
- sensación de debilidad o falta de energía/somnolencia
- disminución del apetito
- sudoración excesiva
- sudoración nocturna

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas

- caída (parálisis) temporal de un lado de la cara
- reacciones alérgicas tales como urticaria o hinchazón de la cara

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas

- inflamación del músculo cardíaco (miocarditis) o inflamación del revestimiento externo del corazón (pericarditis) que puede dar lugar a dificultad para respirar, palpitaciones o dolor torácico

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

- reacción alérgica grave
- hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna
- hinchazón de la cara (puede ocurrir hinchazón de la cara en pacientes que hayan recibido inyecciones de relleno dérmico)
- una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)
- sensación inusual en la piel, como hormigueo o sensación de hormigueo (parestesia)
- disminución de la sensación o sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)** e incluir el número de lote si se dispone de él. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre conservación, caducidad y uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador a entre $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La vacuna se recibirá congelada a entre $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. La vacuna congelada se puede conservar a entre $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ o a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ tras su recepción.

Si se conservan congelados a entre $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, los envases de 10 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante 30 minutos.

Una vez extraído del congelador, el vial sin abrir se puede conservar y transportar refrigerado a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un máximo de 10 semanas; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD). El embalaje externo se debe marcar con la nueva fecha de eliminación a entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Una vez descongelada, la vacuna no se puede volver a congelar.

Antes de su uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de entre $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

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

Tras la primera punción, conservar la vacuna a entre 2 °C y 30 °C y usarla en un plazo de 12 horas que incluye un tiempo de transporte de hasta 6 horas. Desechar la vacuna no utilizada.

No utilice esta vacuna si observa partículas visibles o un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5

- El principio activo es una vacuna de ARNm frente a COVID-19 llamada tozinamerán/xxxtozinamerán. El vial contiene 6 dosis de 0,3 ml con 15 microgramos de tozinamerán y 15 microgramos de xxxtozinamerán (Ómicron BA.4-5) por dosis.
- Los demás componentes son:
 - ((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)
 - 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
 - colesterol
 - trometamol
 - hidrocloreto de trometamol
 - sacarosa
 - agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 y contenido del envase

La vacuna es una dispersión (pH: 6,9-7,9) de color entre blanco y blanquecino que se presenta en un vial multidosis de 6 dosis, transparente (vidrio de tipo I), de 2 ml, con un tapón de goma y con una tapa de cierre de plástico *flip-off* de color gris con un precinto de aluminio.

Tamaños del envase: 195 viales o 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsables de la fabricación

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Alemania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel:+34914909900

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.



URL: www.comirnatyglobal.com

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

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Se puede administrar una dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 al menos 3 meses después de la pauta de vacunación primaria con Comirnaty en personas de 12 años de edad y mayores. Se debe administrar un segundo refuerzo a partir de 4 meses después de la primera dosis de refuerzo de Comirnaty o Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5.

Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 también se puede administrar como dosis de refuerzo a personas de 18 años de edad y mayores que hayan recibido una pauta de vacunación primaria consistente en otra vacuna de la COVID-19.

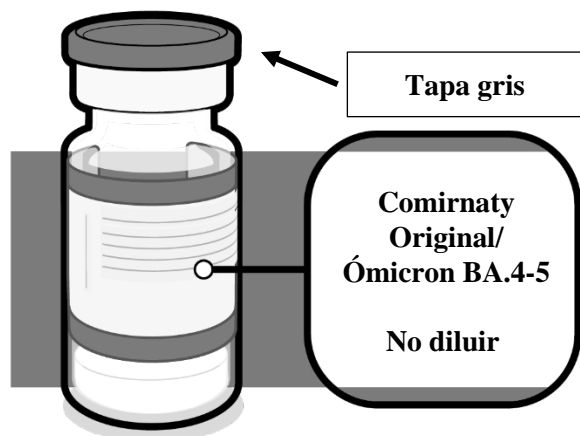
Trazabilidad

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

Instrucciones para la manipulación

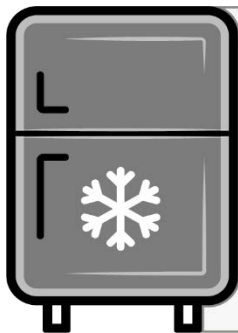
Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 debe ser preparado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

**VERIFICACIÓN DEL VIAL DE COMIRNATY ORIGINAL/ÓMICRON BA.4-5
15/15 MICROGRAMOS POR DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE
12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)**



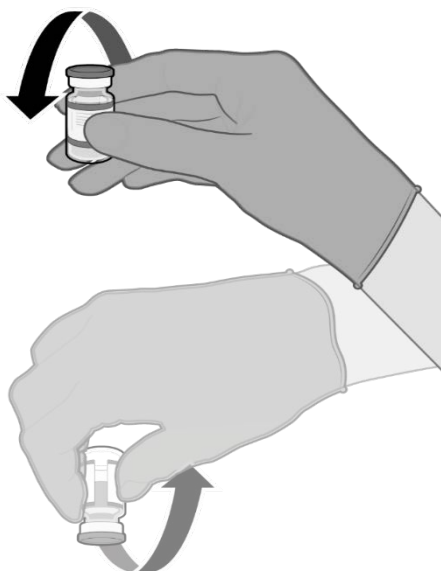
- Asegúrese de que el vial tenga una tapa de plástico gris y un borde gris alrededor de la etiqueta y el nombre del producto sea Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 15/15 microgramos por dosis dispersióninyectable.
- Si el vial tiene una tapa de plástico gris y un borde gris y el nombre del producto es Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable, consulte el Resumen de las Características del Producto correspondiente a esta formulación.
- Si la tapa de plástico y el borde alrededor de la etiqueta son de otro color, como púrpura o naranja, consulte el Resumen de las Características del Producto de estas vacunas Comirnaty.

**MANEJO ANTES DEL USO DE COMIRNATY ORIGINAL/ÓMICRON BA.4-5
15/15 MICROGRAMOS POR DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE
12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)**



Conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C, actualizar la fecha de caducidad en la caja

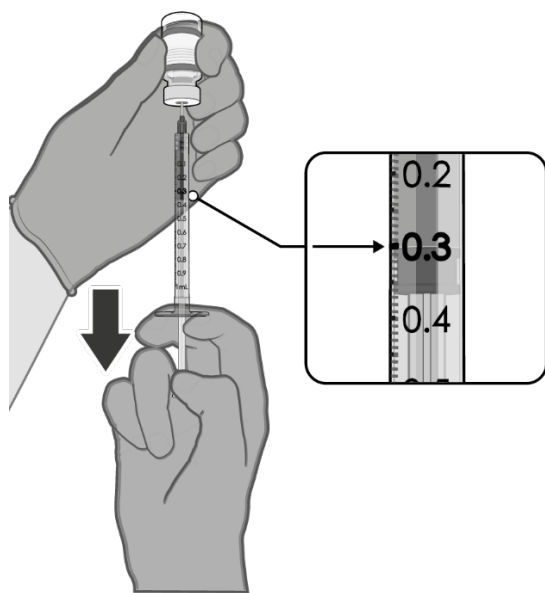
- Si el vial multidosis se conserva congelado, se debe descongelar antes del uso. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 10 viales puede tardar 6 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de usarlos.
- Al pasar los viales a la conservación a entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad en la caja.
- Los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 10 semanas a entre 2 °C y 8 °C; no superar la fecha de caducidad impresa (CAD).
- Como alternativa, los viales congelados individuales se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C.
- Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.



Suavemente 10 veces

- Mezcle suavemente los viales invirtiéndolos diez veces antes de su uso. No los agite.
- Antes de mezclarla, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas de color entre blanco y blanquecino.
- Después de mezclarla, la vacuna debe tener el aspecto de una dispersión entre blanca y blanquecina sin partículas visibles. No utilice la vacuna si presenta partículas visibles o un cambio de color.

PREPARACIÓN DE DOSIS INDIVIDUALES DE 0,3 ml DE COMIRNATY ORIGINAL/ÓMICRON BA.4-5 15/15 MICROGRAMOS POR DOSIS DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)



0,3 ml de vacuna

- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga 0,3 ml de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5.

Para extraer 6 dosis de un mismo vial se deben utilizar jeringas y/o agujas con un volumen muerto bajo. La combinación de jeringa y aguja con un volumen muerto bajo debe tener un volumen muerto de 35 microlitros como máximo.

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

- Cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 ml, deseche el vial y el volumen sobrante.
- Anote la hora y la fecha apropiadas en el vial. Deseche la vacuna que no ha sido utilizada 12 horas después de la primera punción.

Eliminación

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE 1-47-2002-000562-22-3

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.25 12:34:41 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.25 12:34:42 -03:00