

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

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

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Este medicamento es un vial multidosis y se debe diluir antes de su uso.

Un vial (0,45 ml) contiene 6 dosis de 0,3 ml tras la dilución, ver las secciones 4.2 y 6.6.

Una dosis (0,3 ml) contiene 30 microgramos de tozinamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (encapsulado en nanopartículas lipídicas).

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

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para dispersión inyectable (concentrado estéril).

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

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para 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

*Personas de 12 años de edad y mayores*

Comirnaty se administra por vía intramuscular tras la dilución en una pauta primaria de 2 dosis (0,3 ml cada una). Se recomienda administrar la segunda dosis 3 semanas después de la primera

dosis (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Se puede administrar una dosis de refuerzo (tercera dosis) de Comirnaty por vía intramuscular al menos 6 meses después de la segunda dosis en personas de 18 años de edad y mayores. La decisión de cuándo y en quién implementar una tercera dosis de Comirnaty se debe tomar con arreglo a los datos disponibles sobre la efectividad de la vacuna, teniendo en cuenta los datos limitados de seguridad (ver las secciones 4.4 y 5.1).

No se ha establecido la intercambiabilidad de Comirnaty con vacunas frente a COVID-19 de otros fabricantes para completar la pauta de vacunación primaria o la dosis de refuerzo (tercera dosis). Las personas que hayan recibido 1 dosis de Comirnaty deberán recibir una segunda dosis de Comirnaty para completar la pauta de vacunación primaria y para cualquier dosis adicional. Las dosis de Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable tras dilución y de Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable se consideran intercambiables.

#### *Personas gravemente inmunocomprometidas de 12 años de edad y mayores*

Se puede administrar una tercera dosis al menos 28 días después de la segunda dosis en personas que estén gravemente inmunocomprometidas (ver sección 4.4).

#### *Población pediátrica*

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

#### *Población de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada  $\geq 65$  años de edad. La seguridad y la inmunogenicidad de una dosis de refuerzo (tercera dosis) de Comirnaty en personas de 65 años de edad y mayores se basan en los datos de seguridad e inmunogenicidad en adultos de entre 18 y 55 años de edad.

#### Forma de administración

Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable se debe administrar por vía intramuscular tras la dilución (ver sección 6.6).

Tras la dilución, los viales de Comirnaty contienen 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 una segunda dosis de la vacuna a las personas que hayan experimentado anafilaxia con la primera dosis 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 o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Todavía no se ha caracterizado el riesgo de miocarditis después de una tercera dosis de Comirnaty.

##### *Reacciones relacionadas con ansiedad*

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

#### *Enfermedad concomitante*

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

#### *Trombocitopenia y trastornos de la coagulación*

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

#### *Personas inmunocomprometidas*

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

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 yatrógeno 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 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.

#### Excipientes

Esta vacuna contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de potasio».

Esta vacuna contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

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

No se han realizado estudios de interacciones.

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

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

##### Embarazo

Una amplia cantidad de datos observacionales sobre mujeres embarazadas vacunadas con Comirnaty durante el segundo y el tercer trimestres no ha demostrado un riesgo aumentado para desenlaces adversos de los embarazos. Aun cuando actualmente los datos sobre los desenlaces del embarazo después de la vacunación durante el primer trimestre son limitados, no se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Comirnaty se puede utilizar durante el embarazo.

##### Lactancia

No se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes, puesto que la exposición sistémica a Comirnaty en madres en período de lactancia es insignificante. Los datos observacionales de mujeres en período de lactancia después de la vacunación no han mostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Comirnaty puede ser utilizado 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 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

La seguridad de Comirnaty se evaluó en participantes de 12 años de edad y mayores en dos estudios clínicos en los que se incluyó a 23.205 participantes (que comprendían 22.074 participantes de 16 años de edad y mayores y 1.131 adolescentes de entre 12 y 15 años de edad) que han recibido al menos una dosis de Comirnaty.

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.

Además, 306 participantes de entre 18 y 55 años de edad existentes en la fase 3 recibieron una dosis de refuerzo (tercera dosis) de Comirnaty aproximadamente 6 meses después de la segunda dosis. El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (tercera dosis) fue similar al observado después de 2 dosis.

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

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

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

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

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

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

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

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

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 (tercera dosis)*

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 (tercera dosis) de Comirnaty aproximadamente 6 meses (intervalo de entre 4,8 y 8,0 meses) después de recibir la segunda 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 %).

#### Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos y en la experiencia posautorización 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 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 <sup>a</sup>			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria <sup>b</sup> , angioedema <sup>b</sup> )			Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Disminución del apetito			
Trastornos psiquiátricos			Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		Letargia	Parálisis facial periférica aguda <sup>c</sup>		Parestesia <sup>d</sup> ; hipoestesia <sup>d</sup>
Trastornos cardiacos					Miocarditis <sup>d</sup> ; pericarditis <sup>d</sup>	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea <sup>d</sup>	Náuseas; vómitos <sup>d</sup>				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis; sudoración nocturna			Eritema multiforme <sup>d</sup>



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia; mialgia		Dolor en la extremidad <sup>e</sup>			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos; fiebre <sup>f</sup> ; 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 <sup>d</sup> ; hinchazón facial <sup>g</sup>

- Se observó una frecuencia más alta de linfadenopatía (5,2 % frente a 0,4 %) en los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (tercera dosis) 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19. (\*Definición de caso: [al menos 1 de] fiebre, aparición o

aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos).

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

- 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) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia. El IC no está ajustado en función de la multiplicidad.

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

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

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

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

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

<b>Subgrupo</b>	<b>Vacuna de ARNm frente a COVID-19</b> N <sup>a</sup> = 20.998 casos n1 <sup>b</sup> Tiempo de vigilancia <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	<b>Placebo</b> N <sup>a</sup> = 21.096 casos n1 <sup>b</sup> Tiempo de vigilancia <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	<b>Porcentaje de eficacia de la vacuna</b> (IC del 95 % <sup>e</sup> )

Todos los participantes <sup>f</sup>	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
De 16 a 64 años	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años o más	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
De 65 a 74 años	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 años y mayores	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

- \* Se incluyó en el análisis a participantes que no presentaban evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante TAAN [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que tuvieron un resultado negativo mediante TAAN (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la segunda dosis.
- N = número de participantes en el grupo especificado.
  - n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
  - Tiempo de vigilancia total en 1.000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.
  - n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
  - El intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
  - Se incluyen los casos confirmados en participantes de entre 12 y 15 años de edad: 0 en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19; 16 en el grupo del placebo.

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

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

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

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

A fecha de 13 de marzo de 2021, solo se presenta la eficacia de la vacuna frente a la COVID-19 grave en participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 (tabla 4), ya que el número

de casos de COVID-19 en participantes sin infección previa por el SARS-CoV-2 fue similar en los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 tanto en el grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 como en el grupo del placebo.

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

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

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

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

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria  $\geq 30$  respiraciones por minuto, frecuencia cardíaca  $\geq 125$  latidos por minuto, saturación de oxígeno  $\leq 93$  % en el aire ambiente al nivel del mar, o cociente entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno  $< 300$  mm Hg).
  - Insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación con membrana extracorpórea [OMEC]).
  - Evidencia de choque cardiocirculatorio (presión arterial sistólica  $< 90$  mm Hg, presión arterial diastólica  $< 60$  mm Hg o necesidad de vasopresores).
  - Disfunción renal, hepática o neurológica aguda grave.
  - Ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
  - Muerte.
- a. n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
  - b. n2 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
  - c. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
  - d. Eficacia evaluada en toda la población evaluable en cuanto a la eficacia disponible que recibió la primera dosis (población por intención de tratar modificada) que incluía a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio.
  - e. Tiempo de vigilancia total en 1.000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es desde la primera dosis hasta el final del período de vigilancia.
  - f. Eficacia evaluada en la población evaluable en cuanto a la eficacia (7 días) que incluía a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio conforme a la aleatorización dentro del plazo predefinido y

que no presentaban ninguna desviación importante del protocolo conforme al criterio del médico.

- g. Tiempo de vigilancia total en 1.000 personas-años para el criterio de valoración dado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la inclusión de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia.

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

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

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

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

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

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

*Inmunogenicidad en participantes de 18 años de edad y mayores: después de la dosis de refuerzo (tercera dosis)*

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, 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  $\geq 4$  veces en el NT50 con respecto al valor inicial (antes de la pauta primaria). Estos análisis se resumen en la tabla 5.

**Tabla 5: Análisis de neutralización del SARS-CoV-2: NT50 (título)<sup>†</sup> (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<sup>±</sup>**

	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)
<b>Media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes del 50 % (GMT<sup>b</sup>)</b>	212 <sup>a</sup>	2.466,0 <sup>b</sup> (2.202,6; 2.760,8)	750,6 <sup>b</sup> (656,2; 858,6)	3,29 <sup>c</sup> (2,77; 3,90)	S <sup>d</sup>
<b>Tasa de respuesta serológica (%) para el título de anticuerpos neutralizantes del 50 %<sup>†</sup></b>	200 <sup>e</sup>	199 <sup>f</sup> 99,5 % (97,2 %, 100,0 %)	196 <sup>f</sup> 98,0 % (95,0 %, 99,5 %)	1,5% <sup>g</sup> (- 0,7 %, 3,7 % <sup>h</sup> )	Si

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.

<sup>†</sup> 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.

<sup>±</sup> 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.
- n = Número de participantes con resultados válidos y determinados del análisis en ambos puntos temporales de obtención de muestras en el plazo especificado.
  - 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
  - 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).
  - 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  $\geq 0,80$ .
  - 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.
  - Número de participantes con respuesta serológica para el análisis dado a la dosis dada/en el punto temporal de obtención de muestras dado.
  - Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (1 mes después de la dosis de refuerzo – 1 mes después de la segunda dosis).
  - IC bilateral de Wald ajustado para la diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje.
  - Se declara ausencia de inferioridad si el límite inferior del IC del 97,5 % bilateral para la diferencia en porcentaje es  $>-10\%$ .

### 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 embriofetal o de las crías. No se dispone de datos de Comirnaty en relación con la transferencia placentaria de la vacuna o la excreción de la vacuna en la leche.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

((4-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

Cloruro de potasio

Dihidrogenofosfato de potasio

Cloruro de sodio

Fosfato de disodio dihidrato

Sacarosa

Agua para preparaciones inyectables

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

#### Vial sin abrir

*Vial congelado*

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

Durante el periodo de validez de 9 meses, los viales sin abrir se pueden conservar y transportar a

entre  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante un periodo único máximo de 2 semanas y volver a conservar a una temperatura de entre  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Si se conservan congelados a entre  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , los envases de 195 viales de la vacuna se pueden descongelar a entre  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas o se pueden descongelar viales individuales a temperatura ambiente (hasta  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) durante 30 minutos.

#### *Vial descongelado*

1 mes a entre  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante el periodo de validez de 9 meses.

Durante el periodo de validez de 1 mes a entre  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se puede transportar durante un máximo de 12 horas.

Antes de su uso, el vial sin abrir se puede conservar durante un máximo de 2 horas a temperaturas de hasta  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

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 una vez sacado el vial del congelador*

Los datos de estabilidad indican que el vial sin abrir es estable durante un máximo de:

- 24 horas si se conserva a temperaturas de entre  $-3\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$
- un total de 4 horas si se conserva a temperaturas de entre  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; esto incluye las 2 horas a una temperatura de hasta  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  anteriormente indicadas

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

#### *Transferencias de viales congelados conservados a temperatura ultrabaja ( $<-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ )*

- Las bandejas de viales cerradas que contengan 195 viales extraídas del congelador a temperatura ultrabaja ( $<-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) pueden permanecer a temperaturas de hasta  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante un máximo de 5 minutos.
- Las bandejas de viales abiertas o las bandejas que contengan menos de 195 viales, extraídas del congelador a temperatura ultrabaja ( $<-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), pueden permanecer a temperaturas de hasta  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante un máximo de 3 minutos.
- Una vez devueltas las bandejas de viales al congelador después de la exposición a una temperatura de hasta  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , deben permanecer en el congelador durante al menos 2 horas antes de que puedan extraerse de nuevo.

#### *Transferencias de viales congelados conservados a entre $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$*

- Las bandejas de viales cerradas que contengan 195 viales extraídas del congelador (entre  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) pueden permanecer a temperaturas de hasta  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante un máximo de 3 minutos.
- Las bandejas de viales abiertas o las bandejas que contengan menos de 195 viales, extraídas del congelador (entre  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), pueden permanecer a temperaturas de hasta  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante un máximo de 1 minuto.

Una vez extraído un vial de la bandeja de viales, se debe descongelar para su uso.

#### Medicamento diluido

La estabilidad química y física durante el uso, incluido el tiempo de transporte, se ha demostrado durante 6 horas a entre  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  tras la dilución en una solución inyectable de cloruro sódico

a 9 mg/ml (0,9 %). Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

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

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

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

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

0,45 ml de concentrado en un vial multidosis transparente (vidrio de tipo I) de 2 ml con un tapón (goma de bromobutilo sintética) y una cápsula de cierre de plástico *flip-off* de color morado con un precinto de aluminio. Cada vial contiene 6 dosis, ver sección 6.6.

Tamaño del envase: 195 viales

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

##### Instrucciones para la manipulación

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

**VERIFICACIÓN DE LA DOSIS DE COMIRNATY 30 MICROGRAMOS/DOSIS  
CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE  
EDAD Y MAYORES)**



**Cápsula  
morada**

- Compruebe que el vial tiene una cápsula de plástico de color morado.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color gris, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 30 microgramos/dosis dispersión inyectable.
- Si el vial tiene una cápsula de plástico de color naranja, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de Comirnaty 10 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable.

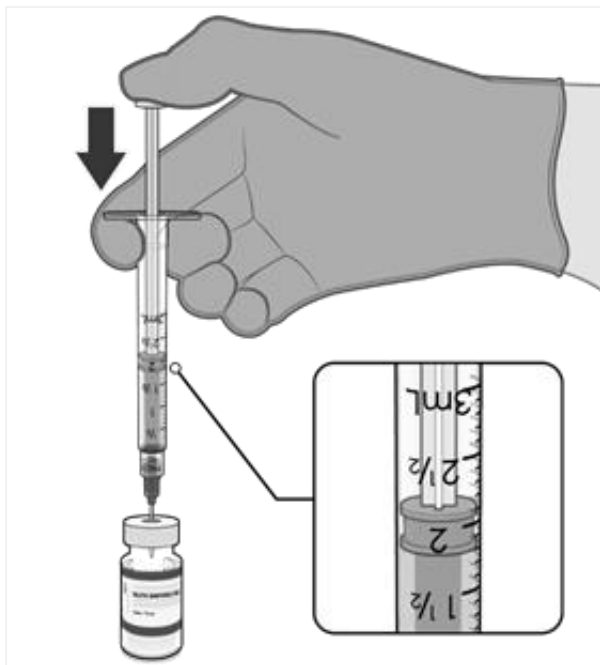
**DESCONGELACIÓN ANTES DE LA DILUCIÓN DE COMIRNATY  
30 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE  
(PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)**



**No más de 2 horas  
a temperatura  
ambiente  
(hasta 30 °C)**

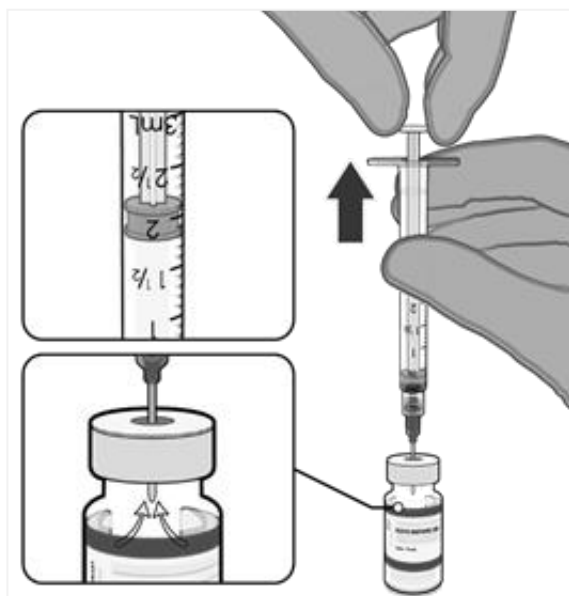
- El vial multidosis se conserva congelado y se debe descongelar antes de la dilución. Los viales congelados se deben pasar a una zona refrigerada de entre 2 °C y 8 °C para descongelarlos; un envase de 195 viales puede tardar 3 horas en descongelarse. Como alternativa, los viales congelados también se pueden descongelar durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C para uso inmediato.
- El vial sin abrir se puede conservar durante un máximo de 1 mes a entre 2 °C y 8 °C durante el periodo de validez de 9 meses. Durante el periodo de validez de 1 mes a entre 2 °C y 8 °C, se puede transportar durante un máximo de 12 horas.
- Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente. Antes del uso, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 2 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.
- Invierta suavemente el vial diez veces antes de la dilución. No lo agite.
- Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color entre blanco y blanquecino.

**DILUCIÓN DE COMIRNATY 30 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE (PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)**



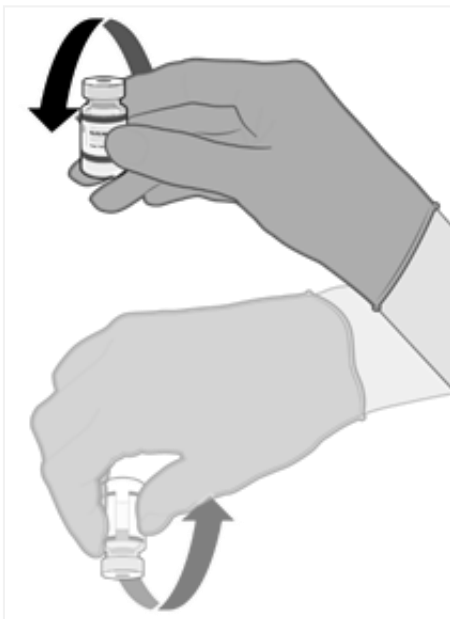
**1,8 ml de una solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 %**

- La vacuna descongelada se debe diluir en su vial original con 1,8 ml de una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %), utilizando una aguja del calibre 21 o más fina y técnicas asépticas.



**Tire del émbolo hasta 1,8 ml para extraer aire del vial.**

- Iguale la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 1,8 ml de aire a la jeringa del diluyente vacía.



**Suavemente 10 veces**

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

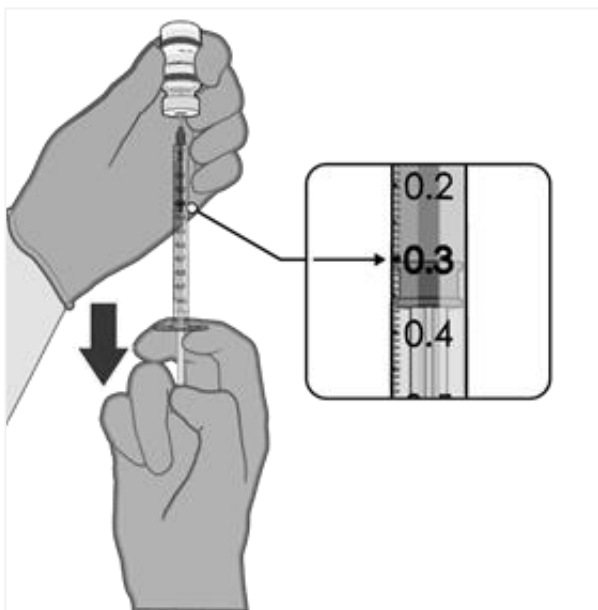


**Anote la fecha y la hora apropiadas.  
Se debe usar en las 6 horas siguientes a la dilución.**

- Los viales diluidos se deben marcar con la fecha y hora apropiadas.
- Tras la dilución, los viales se deben conservar a entre 2 °C y 30 °C y usar en un plazo de 6 horas, incluido cualquier tiempo de transporte.
- No congele ni agite la dispersión diluida. Si está refrigerada, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de usarla.



**PREPARACIÓN DE DOSIS INDIVIDUALES DE 0,3 ml DE COMIRNATY  
30 MICROGRAMOS/DOSIS CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN INYECTABLE  
(PERSONAS DE 12 AÑOS DE EDAD Y MAYORES)**



**0,3 ml de vacuna diluida**

- Tras la dilución, el vial contiene 2,25 ml a partir de los cuales se pueden extraer 6 dosis de 0,3 ml.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una torunda antiséptica de un solo uso.
- Extraiga 0,3 ml de Comirnaty.
- 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.
- Deseche la vacuna que no ha sido utilizada dentro de las 6 horas siguientes a la dilución.

## Eliminación

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

### **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/1/20/1528/001

### **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>.