

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spikevax 0,2 mg/ml, dispersion injectable
 Spikevax 0,1 mg/ml, dispersion injectable
 Spikevax 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie
 Vaccin à ARNm contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tableau 1. Composition qualitative et quantitative par dosage et type de récipient

Dosage	Récipient	Dose(s)	Composition par dose
Spikevax 0,2 mg/ml, dispersion injectable	Flacon multidose (capsule amovible rouge)	Maximum de 10 doses de 0,5 ml chacune	Une dose (0,5 ml) contient 100 microgrammes d'élasoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques)
		Maximum de 20 doses de 0,25 ml chacune	Une dose (0,25 ml) contient 50 microgrammes d'élasoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).
Spikevax 0,1 mg/ml, dispersion injectable	Flacon multidose (capsule amovible bleue)	5 doses de 0,5 ml chacune	Une dose (0,5 ml) contient 50 microgrammes d'élasoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques)
		Maximum de 10 doses de 0,25 ml chacune	Une dose (0,25 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

Spikevax 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie	Seringue préremplie	1 dose de 0,5 ml Réservé à un usage unique. Ne pas utiliser la seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 ml.	Une dose (0,5 ml) contient 50 microgrammes d'élasoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques)
---	------------------------	---	---

L'élasoméran est un ARN messenger (ARNm) simple brin, à coiffe en 5', produit par transcription sans cellule *in vitro* à partir des matrices d'ADN correspondantes, codant la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2 (original).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion injectable

Dispersion blanche à blanc cassé (pH : 7,0 – 8,0).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Spikevax est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 6 mois et plus.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Reportez-vous au tableau 2 pour la posologie selon les différents dosages de Spikevax et le type de vaccination.

Tableau 2. Posologie de Spikevax pour les doses de primovaccination, la troisième dose pour les sujets sévèrement immunodéprimés et les doses de rappel

Dosage	Type de vaccination	Âge(s)	Posologie	Recommandations
Spikevax 0,2 mg/ml, dispersion injectable	Primovaccination	Personnes de 12 ans et plus	2 (deux) doses (0,5 ml chacune contenant 100 microgrammes d'ARNm)	Il est recommandé d'administrer la seconde dose 28 jours après la première dose (voir rubriques 4.4 et 5.1).
		Enfants de 6 ans à 11 ans	2 (deux) doses (0,25 ml chacune, contenant 50 microgrammes d'ARNm, soit la moitié de la dose	

Dosage	Type de vaccination	Âge(s)	Posologie	Recommandations
			administrée pour la primovaccination des personnes de 12 ans et plus)	
	Troisième dose chez les personnes sévèrement immunodéprimées	Personnes de 12 ans et plus	1 (une) dose de 0,5 ml, contenant 100 microgrammes d'ARNm	Une troisième dose peut être administrée au moins 28 jours après la deuxième dose (voir rubriques 4.8 et 5.1).
		Enfants de 6 ans à 11 ans	1 (une) dose de 0,25 ml, contenant 50 microgrammes d'ARNm	
	Dose de rappel	Personnes de 12 ans et plus	1 (une) dose de 0,25 ml, contenant 50 microgrammes d'ARNm	Spikevax peut être utilisé pour la dose de rappel chez les personnes de 12 ans et plus dont la primovaccination a été réalisée avec Spikevax ou avec un autre vaccin à ARNm ou un vaccin à vecteur adénoviral, au moins 3 mois après la primovaccination (voir rubrique 5.1).
Spikevax 0,1 mg/ml, dispersion injectable et Spikevax 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie*	Primovaccination†	Enfants de 6 ans à 11 ans	2 (deux) doses (0,5 ml chacune contenant 50 microgrammes d'ARNm chacune)	Il est recommandé d'administrer la seconde dose 28 jours après la première dose (voir rubriques 4.4 et 5.1).
		Enfants de 6 mois à 5 ans	2 (deux) doses (0,25 ml chacune contenant 25 microgrammes d'ARNm chacune, ce qui correspond à la moitié de la dose utilisée pour la primovaccination chez les enfants âgés de 6 ans à 11 ans)*	
	Troisième dose chez les personnes sévèrement immunodéprimées‡	Enfants de 6 ans à 11 ans	1 (une) dose de 0,5 ml, contenant 50 microgrammes d'ARNm	Une troisième dose peut être administrée au moins 28 jours après la deuxième dose (voir rubriques 4.8 et 5.1).
		Enfants de 6 mois à 5 ans	1 (une) dose de 0,25 ml, contenant 25 microgrammes d'ARNm*	

Dosage	Type de vaccination	Âge(s)	Posologie	Recommandations
	Dose de rappel	Personnes de 12 ans et plus	1 (une) dose de 0,5 ml, contenant 50 microgrammes d'ARNm	Spikevax peut être utilisé pour la dose de rappel chez les personnes de 6 ans et plus dont la primovaccination a été réalisée avec Spikevax ou avec un autre vaccin à ARNm ou un vaccin à vecteur adénoviral, au moins 3 mois après la primovaccination (voir rubrique 5.1).
		Enfants de 6 ans à 11 ans	1 (une) dose de 0,25 ml, contenant 25 microgrammes d'ARNm*	

*Ne pas utiliser la seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 ml.

†Pour la primovaccination des personnes de 12 ans et plus, le flacon dosé à 0,2 mg/ml doit être utilisé.

‡Pour la troisième dose chez les personnes sévèrement immunodéprimées de 12 ans et plus, le flacon dosé à 0,2 mg/ml doit être utilisé.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Spikevax chez les enfants âgés de moins de 6 mois n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Population âgée

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les individus âgés de ≥ 65 ans.

Mode d'administration

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Le site privilégié est le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras ou, chez les nourrissons et les jeunes enfants, la partie antéro-latérale de la cuisse.

Ne pas administrer ce vaccin par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

Le vaccin ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins ou médicaments dans la même seringue.

Pour les précautions à prendre avant l'administration du vaccin, voir la rubrique 4.4.

Pour les instructions concernant la décongélation, la manipulation et l'élimination du vaccin, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés chez les sujets ayant reçu Spikevax. Il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné au cas où une réaction anaphylactique surviendrait suite à l'administration du vaccin.

Une surveillance étroite d'au moins 15 minutes est recommandée après la vaccination. Les doses suivantes du vaccin ne doivent pas être administrées aux sujets ayant présenté une réaction anaphylactique après la première dose de Spikevax.

Myocardite et péricardite

Il existe un risque accru de myocardite et de péricardite après vaccination par Spikevax.

Ces pathologies peuvent se développer en l'espace de quelques jours seulement après la vaccination, et sont survenues principalement dans les 14 jours. Elles ont été observées plus souvent chez des jeunes hommes et plus souvent après la seconde dose qu'après la première dose (voir rubrique 4.8).

Les données disponibles indiquent un rétablissement dans la majorité des cas. Certains cas ont nécessité un traitement en soins intensifs et des décès ont été observés.

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de myocardite et de péricardite.

Les sujets vaccinés doivent être informés qu'ils doivent immédiatement consulter un médecin s'ils développent des symptômes révélateurs d'une myocardite ou d'une péricardite, tels que des douleurs thoraciques (aiguës et persistantes), un essoufflement ou des palpitations après la vaccination.

Les professionnels de santé doivent prendre connaissance des directives et/ou consulter des spécialistes pour diagnostiquer et traiter cette affection.

Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, notamment un malaise vasovagal (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress peuvent survenir suite à la vaccination, reflétant une réaction psychogène à l'injection via l'aiguille. Il est important que des précautions soient prises en vue d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Maladie concomitante

La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une affection fébrile aiguë sévère ou une infection aiguë. La présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre peu élevée ne doit pas retarder la vaccination.

Thrombopénie et troubles de la coagulation

Comme pour les autres injections par voie intramusculaire, le vaccin doit être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombopénie ou tout autre trouble de la coagulation (tel que l'hémophilie), en raison du risque de survenue d'un saignement ou d'une ecchymose après l'administration intramusculaire à ces personnes.

Poussées de syndrome de fuite capillaire

Quelques cas de poussées de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été rapportés dans les premiers jours suivant la vaccination par Spikevax. Les professionnels de santé doivent être conscients des signes et symptômes du SFC pour reconnaître et traiter rapidement la maladie. Chez les personnes ayant des antécédents médicaux de SFC, la planification de la vaccination doit être réalisée en collaboration avec des experts médicaux appropriés.

Durée de la protection

La durée de la protection conférée par le vaccin n'est pas établie et est toujours en cours d'évaluation dans les études cliniques.

Limites de l'efficacité du vaccin

Un délai de 14 jours après la seconde dose du vaccin peut être nécessaire avant que les personnes vaccinées soient protégées de façon optimale. Comme avec tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées avec Spikevax ne soient pas toutes protégées.

Excipients à effet notoire

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c.à.d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Spikevax (y compris les formulations contre les variants) peut être administré de manière concomitante avec les vaccins antigrippaux (standard et haute dose) et le vaccin sous-unitaire contre le zona (herpès zoster).

Des vaccins injectables différents doivent être administrés dans des sites de vaccination différents.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données observationnelles chez les femmes enceintes vaccinées par Spikevax au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse n'a pas mis en évidence de conséquences néfastes pour la grossesse. Bien que les données sur l'issue des grossesses après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse-couche n'a été observée. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise-bas ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Spikevax peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à Spikevax de la femme qui allaite est négligeable. Les données observationnelles chez les femmes ayant allaité après la vaccination n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Spikevax peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Spikevax n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, certains des effets mentionnés à la rubrique 4.8 peuvent temporairement affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Adultes

La sécurité de Spikevax a été évaluée au cours d'une étude clinique de phase 3, randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en cours, menée aux États-Unis et impliquant 30 351 participants âgés de 18 ans et plus, ayant reçu au moins une dose de Spikevax (n = 15 185) ou du placebo (n = 15 166) (NCT04470427). Au moment de la vaccination, l'âge moyen de la population était de 52 ans (extrêmes : 18 à 95) ; 22 831 (75,2 %) des participants avaient entre 18 et 64 ans et 7 520 (24,8 %) des participants avaient 65 ans et plus.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la douleur au site d'injection (92 %), la fatigue (70 %), les céphalées (64,7 %), la myalgie (61,5 %), l'arthralgie (46,4 %), les frissons (45,4 %), les nausées/vomissements (23 %), l'œdème/la sensibilité axillaire (19,8 %), la fièvre (15,5 %), un gonflement au site d'injection (14,7 %) et la rougeur (10 %). Les effets indésirables étaient habituellement d'intensité légère ou modérée et ont été résolus en quelques jours après la vaccination. Une moindre fréquence de la réactogénicité a été observée chez les sujets les plus âgés.

Globalement, une incidence plus élevée de certains effets indésirables a été observée dans les groupes d'âge plus jeunes : l'incidence d'œdème/sensibilité axillaire, de fatigue, de céphalées, de myalgie, d'arthralgie, de frissons, de nausées/vomissements, et de fièvre était plus élevée chez les adultes âgés de 18 à < 65 ans par rapport à ceux âgés de 65 ans et plus.

Les réactions indésirables locales et systémiques ont été plus fréquemment rapportées après la dose 2 qu'après la dose 1.

Adolescents âgés de 12 à 17 ans

Les données de sécurité de Spikevax chez les adolescents ont été collectées au cours d'une étude clinique de phase 2/3, randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en plusieurs parties et en cours, menée aux États-Unis. La première partie de l'étude a impliqué 3 726 participants âgés de 12 à 17 ans, ayant reçu au moins une dose de Spikevax (n = 2 486) ou du placebo (n = 1 240) (NCT04649151). Les données démographiques étaient similaires entre les participants qui ont reçu Spikevax et ceux qui ont reçu le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans étaient la douleur au site d'injection (97 %), les céphalées (78 %), la fatigue (75 %), la myalgie (54 %), les frissons (49 %), l'œdème/la sensibilité axillaire (35 %), l'arthralgie (35 %), les nausées/vomissements (29 %), le gonflement au site d'injection (28 %), l'érythème au site d'injection (26 %) et la fièvre (14 %).

Cette étude a transitionné vers une étude de phase 2/3 en ouvert, dans laquelle 1 346 participants âgés de 12 à 17 ans ont reçu une dose de rappel de Spikevax au moins 5 mois après la deuxième dose du schéma de primovaccination. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié dans la partie en ouvert de l'étude.

Enfants de 6 ans à 11 ans

Les données de sécurité de Spikevax chez les enfants ont été collectées au cours d'une étude clinique de phase 2/3 en deux parties, randomisée, avec observateur en aveugle, en cours, menée aux États-Unis et au Canada (NCT04796896). La partie 1, phase en ouvert de l'étude visant à évaluer la sécurité, la dose à sélectionner et l'immunogénicité, comprenait 380 participants âgés de 6 ans à 11 ans ayant reçu au moins 1 dose (0,25 ml) de Spikevax. La partie 2, phase contrôlée contre placebo visant à évaluer la sécurité, comprenait 4 016 participants âgés de 6 ans à 11 ans ayant reçu au moins une dose (0,25 ml) de Spikevax (n = 3 012) ou de placebo (n = 1 004). Aucun des participants de la partie 1 n'a participé à la partie 2. Les caractéristiques démographiques étaient similaires entre les participants ayant reçu Spikevax et ceux ayant reçu le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les participants âgés de 6 ans à 11 ans après la primovaccination (dans la partie 2) étaient la douleur au site d'injection (98,4 %), la fatigue (73,1 %),

les céphalées (62,1 %), la myalgie (35,3 %), les frissons (34,6 %), les nausées/vomissements (29,3 %), l'œdème/la sensibilité axillaire (27,0 %), la fièvre (25,7 %), l'érythème au site d'injection (24,0 %), le gonflement au site d'injection (22,3 %) et l'arthralgie (21,3 %).

Le protocole de l'étude a été modifié de manière à inclure une phase avec administration d'une dose de rappel en ouvert, impliquant 1 294 participants âgés de 6 à 11 ans qui ont reçu une dose de rappel de Spikevax au moins 6 mois après la deuxième dose du schéma de primovaccination. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié dans la partie en ouvert de l'étude.

Enfants âgés de 6 mois à 5 ans

Une étude de phase 2/3, randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en cours, évaluant la sécurité, la tolérance, la réactogénicité et l'efficacité de Spikevax a été menée aux États-Unis et au Canada. Cette étude impliquait 10 390 participants âgés de 6 mois à 11 ans qui ont reçu au moins une dose de Spikevax (n = 7 798) ou de placebo (n = 2 592).

L'étude a inclus des enfants dans 3 groupes d'âge : de 6 ans à 11 ans, de 2 ans à 5 ans et de 6 mois à 23 mois. Cette étude pédiatrique impliquait 6 388 participants âgés de 6 mois à 5 ans qui ont reçu au moins une dose de Spikevax (n = 4 791) ou de placebo (n = 1 597). Les caractéristiques démographiques étaient similaires entre les participants ayant reçu Spikevax et ceux ayant reçu un placebo.

Dans cette étude clinique, les effets indésirables chez les participants âgés de 6 mois à 23 mois après l'administration de la primovaccination étaient l'irritabilité/les pleurs (81,5 %), la douleur au site d'injection (56,2 %), la somnolence (51,1 %), la perte d'appétit (45,7 %), la fièvre (21,8 %), le gonflement au site d'injection (18,4 %), l'érythème au site d'injection (17,9 %) et le gonflement/la sensibilité axillaire (12,2 %).

Les effets indésirables chez les participants âgés de 24 à 36 mois après l'administration de la primovaccination étaient la douleur au site d'injection (76,8 %), l'irritabilité/les pleurs (71,0 %), la somnolence (49,7 %), la perte d'appétit (42,4 %), la fièvre (26,1 %), l'érythème au site d'injection (17,9 %), le gonflement au site d'injection (15,7 %) et le gonflement/la sensibilité axillaire (11,5 %).

Les effets indésirables chez les participants âgés de 37 mois à 5 ans après l'administration de la primovaccination étaient la douleur au site d'injection (83,8 %), la fatigue (61,9 %), les maux de tête (22,9 %), la myalgie (22,1 %), la fièvre (20,9 %), les frissons (16,8 %), les nausées/vomissements (15,2 %), le gonflement/la sensibilité axillaire (14,3 %), l'arthralgie (12,8 %), l'érythème au site d'injection (9,5 %) et le gonflement au site d'injection (8,2 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le profil de sécurité présenté ci-dessous est fondé sur les données générées dans plusieurs études cliniques contrôlées contre placebo :

- 30 351 adultes âgés de ≥ 18 ans
- 3 726 adolescents âgés de 12 à 17 ans
- 4 002 enfants âgés de 6 à 11 ans
- 6 388 enfants âgés de 6 mois à 5 ans
- et l'expérience post-commercialisation.

Les effets indésirables signalés sont énumérés selon les conventions de fréquences suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10 000$, $< 1/1 000$)

Très rare ($< 1/10 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité (tableau 3).

Tableau 3. Effets indésirables observés dans les études cliniques de Spikevax et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les enfants et les personnes âgées de 6 mois et plus

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Lymphadénopathie*
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Anaphylaxie Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Appétit diminué†
Affections psychiatriques	Très fréquent	Irritabilité/pleurs†
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées Somnolence†
	Peu fréquent	Vertiges
	Rare	Paralysie faciale périphérique aiguë‡ Hypoesthésie Paresthésie
Affections cardiaques	Très rare	Myocardite Péricardite
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées/vomissements
	Fréquent	Diarrhée
	Peu fréquent	Douleur abdominale§
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée
	Peu fréquent	Urticaire¶
	Indéterminée	Érythème polymorphe Urticaire mécanique Urticaire chronique
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgie Arthralgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Indéterminée	Saignements menstruels abondants#
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur au site d'injection Fatigue Frissons Fièvre Gonflement au site d'injection Érythème au site d'injection
	Fréquent	Urticaire au site d'injection Démangeaison au site d'injection Réaction retardée au site d'injection◆
	Peu fréquent	Prurit au site d'injection
	Rare	Gonflement du visage♥
	Indéterminée	Gonflement important d'un membre ayant reçu la dose de vaccin

* La lymphadénopathie a été enregistrée en tant que lymphadénopathie axillaire du même côté que le site d'injection. D'autres ganglions lymphatiques (par exemple, cervicaux, supraclaviculaires) ont été affectés dans certains cas.

† Observés dans la population pédiatrique (patients âgés de 6 mois à 5 ans).

‡ Tout au long de la période de suivi de la sécurité, une paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie faciale de Bell) a été signalée par trois participants du groupe recevant Spikevax et par un participant recevant le placebo. Chez les participants du groupe recevant le vaccin, cet effet est survenu à 22 jours, 28 jours et 32 jours après la deuxième dose.

§ Des douleurs abdominales ont été observées dans la population pédiatrique (6 à 11 ans) : 0,2 % dans le groupe Spikevax et 0 % dans le groupe placebo.

¶ Des cas d'urticaire d'apparition rapide (dans les jours suivant la vaccination) ou retardée (jusqu'à environ deux semaines après la vaccination) ont été observés.

La plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire.

♣ Le délai médian de survenue était de 9 jours après la première injection et de 11 jours après la deuxième injection. La durée médiane était de 4 jours après la première injection, et de 4 jours après la deuxième injection.

♥ Deux événements indésirables graves de gonflement du visage ont été observés chez des personnes vaccinées présentant des antécédents d'injection d'agents de comblement cosmétiques. La survenue du gonflement a été signalée au jour 1 et au jour 3 après la vaccination, respectivement.

Le profil de réactogénicité et de sécurité chez 343 sujets ayant reçu Spikevax qui étaient séropositifs au SARS-CoV-2 à la référence était comparable à celui des sujets séronégatifs au SARS-CoV-2 à la référence.

Adultes (dose de rappel)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée contre placebo, de confirmation de dose, menée avec des participants de 18 ans et plus (NCT04405076). Dans cette étude, 198 participants ont reçu deux doses (0,5 ml, 100 microgrammes à 1 mois d'intervalle) du schéma de primovaccination Spikevax. Dans une phase en ouvert de cette étude, 167 de ces participants ont reçu une dose de rappel unique (0,25 ml, 50 microgrammes) au moins 6 mois après avoir reçu la deuxième dose de la primovaccination. Les effets indésirables apparus pour la dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) sont similaires à ceux observés après la deuxième dose de la primovaccination.

Spikevax (original) chez les receveurs d'une greffe d'organe solide

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de Spikevax (original) ont été évaluées dans une étude ouverte de phase 3b, en deux parties, chez des adultes ayant bénéficié d'une greffe d'organe solide (GOS), y compris des greffes de rein et de foie (mRNA-1273-P304). Une dose de 100 microgrammes (0,5 ml) a été administrée, correspondant à la dose autorisée au moment où l'étude a été menée.

Dans la partie A, 128 bénéficiaires d'une GOS ont reçu une troisième dose de Spikevax (original). Dans la partie B, 159 bénéficiaires d'une GOS ont reçu une dose de rappel au moins 4 mois après la dernière dose (quatrième dose pour les vaccins à ARNm et troisième dose pour les vaccins non à ARNm).

La réactogénicité correspondait au profil connu de Spikevax (original). Il n'y a pas eu de résultats inattendus en termes de sécurité.

Description de certains effets indésirables

Myocardite

Le risque accru de myocardite après vaccination par Spikevax est plus élevé chez les hommes jeunes (voir rubrique 4.4).

L'excès de risque chez les hommes jeunes après la seconde dose de Spikevax a été évalué dans le cadre de deux grandes études pharmaco-épidémiologiques européennes. Une étude a montré qu'au cours d'une période de 7 jours suivant la seconde dose, on comptait environ 1,316 (IC à 95 % : 1,299, 1,333) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 12 à 29 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées. Dans une autre étude, sur une période de 28 jours suivant la seconde dose, on comptait 1,88 cas supplémentaire de myocardite (IC à 95 % : 0,956, 2,804) chez les hommes âgés de 16 à 24 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#) et indiquent le numéro du lot si disponible.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, une surveillance des fonctions vitales et un éventuel traitement symptomatique sont recommandés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, vaccins contre la COVID-19, code ATC : J07BN01

Mécanisme d'action

Spikevax (élasoméran) contient un ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. L'ARNm code la protéine Spike de pleine longueur du SARS-CoV-2, modifiée par 2 substitutions de proline dans le domaine de répétition d'heptades 1 (S-2P) pour stabiliser la protéine Spike dans sa conformation de préfusion. Après injection par voie intramusculaire, les cellules au site d'injection et les ganglions lymphatiques drainants intègrent les nanoparticules lipidiques et délivrent efficacement la séquence d'ARNm dans les cellules pour la traduction en protéine virale. L'ARNm produit n'entre pas dans le noyau cellulaire ou n'interagit pas avec le génome, il est non répliatif, et est exprimé de façon transitoire principalement par les cellules dendritiques et les macrophages du sinus sous-capsulaire. La protéine Spike de la membrane du Sars-CoV-2 exprimée est alors reconnue par les cellules immunitaires comme un antigène étranger. Cela induit une réponse immunitaire en lymphocytes T et en lymphocytes B pour générer des anticorps neutralisants pouvant contribuer à la protection contre la COVID-19.

Efficacité clinique

Efficacité clinique chez les adultes

L'étude chez l'adulte était une étude clinique de phase 3 randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle (NCT04470427), qui a exclu les sujets immunodéprimés ou ayant reçu des immunosuppresseurs dans les 6 mois, ainsi que les femmes enceintes, ou les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2. Les participants atteints d'une infection stable par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) n'ont pas été exclus. Les vaccins contre la grippe pouvaient être administrés 14 jours avant ou 14 jours après l'une des doses de Spikevax. Les participants devaient également observer un intervalle minimal de 3 mois après réception de produits sanguins/plasmatiques ou d'immunoglobulines avant l'entrée dans l'étude, afin de pouvoir recevoir Spikevax ou le placebo.

Au total, 30 351 sujets ont été suivis pendant une durée médiane de 92 jours (extrêmes : 1-122) pour la survenue de la COVID-19.

La population de l'analyse principale de l'efficacité (correspondant à la population per protocole ou PPS [Per Protocol Set]) comprenait 28 207 sujets ayant reçu soit Spikevax (n = 14 134) soit le placebo (n = 14 073), et ayant un statut négatif vis-à-vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion. La population PPS comprenait 47,4 % de femmes, 52,6 % d'hommes, 79,5 % de Caucasiens, 9,7 % d'Afro-Américains, 4,6 % d'Asiatiques et 6,2 % d'autres origines. 19,7 % des participants ont été identifiés comme Hispaniques ou Latinos. L'âge médian des participants était de 53 ans (extrêmes : 18-94). La seconde dose (prévue au 29^e jour) pouvait être administrée dans un intervalle allant de -7 à +14 jours pour la

population PPS. 98 % des sujets vaccinés ont reçu la seconde dose 25 à 35 jours après la première dose (ce qui correspond à une fenêtre de -3 à +7 jours par rapport aux 28 jours).

Les cas de COVID-19 ont été confirmés par réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) et par un Comité d'adjudication. L'efficacité vaccinale globale et par principaux groupes d'âge est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4. Analyse de l'efficacité vaccinale : cas de COVID-19[#] confirmés quelle que soit la sévérité, survenus à partir de 14 jours après la 2^e dose – PPS

Groupe d'âge (ans)	Spikevax			Placebo			% d'efficacité vaccinale (IC à 95 %)*
	Sujets N	Cas de COVID-19 n	Taux d'incidence de la COVID-19 pour 1 000 personnes-années	Sujets N	Cas de COVID-19 n	Taux d'incidence de la COVID-19 pour 1 000 personnes-années	
Global (≥ 18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3-96,8)**
18 à < 65	10 551	7	2,875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6, 97,9)
≥ 65	3 583	4	4,595	3 552	29	33,728	86,4 (61,4, 95,2)
≥ 65 à < 75	2 953	4	5,586	2 864	22	31,744	82,4 % (48,9, 93,9)
≥ 75	630	0	0	688	7	41,968	100 % (NE, 100)

COVID-19 : cas de COVID-19 symptomatique nécessitant un résultat positif du test RT-PCR et au moins 2 symptômes systémiques ou 1 symptôme respiratoire. Cas survenus 14 jours après la 2^e dose.

* Efficacité vaccinale et intervalle de confiance (IC) à 95 % estimés à partir d'un modèle de risque proportionnel de Cox stratifié

** L'IC n'est pas ajusté pour la multiplicité. Des analyses statistiques ajustées ont été réalisées dans une analyse intermédiaire incluant moins de cas de COVID-19, non décrites ici.

Parmi tous les sujets de la population PPS, aucun cas de COVID-19 sévère n'a été rapporté dans le groupe vaccin alors que 30 cas ont été rapportés sur 185 sujets (16 %) dans le groupe placebo. Parmi les 30 participants ayant présenté une forme sévère, 9 ont été hospitalisés, dont 2 ont été admis en unités de soins intensifs. Pour la majorité des autres formes sévères de COVID-19, seul le critère de saturation en oxygène (SpO2) pour une forme sévère (SpO2 ≤ 93 % en air ambiant) était présent.

L'efficacité de Spikevax dans la prévention de la COVID-19, avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 (déterminée par une sérologie et l'analyse d'un prélèvement nasopharyngé à l'inclusion) à partir de 14 jours après la deuxième dose était de 93,6 % (IC à 95 % : 88,6, 96,5).

En outre, les analyses par sous-groupe du critère d'évaluation principal de l'efficacité ont montré une efficacité vaccinale estimée similaire selon le sexe, l'origine ethnique, et chez les participants présentant des comorbidités associées à un risque élevé de COVID-19 sévère.

Immunogénicité chez les adultes – après la dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax sont évaluées dans une étude de phase 2, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée contre placebo, de confirmation de dose, menée chez des participants de 18 ans et plus (NCT04405076). Dans cette étude, 198 participants ont reçu deux doses (0,5 ml, 100 microgrammes à 1 mois d'intervalle) du schéma de primovaccination Spikevax. Dans une phase en ouvert de cette étude, 149 de ces participants (population per protocole) ont reçu une seule dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) au moins 6 mois après avoir reçu la deuxième dose de primovaccination. Il a été montré qu'une seule

dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) a induit une augmentation de la moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants (GMFR [geometric mean fold rise]) d'un facteur 12,99 (IC à 95 % : 11,04, 15,29) entre avant la dose de rappel et 28 jours après la dose de rappel. La GMFR des titres d'anticorps neutralisants était d'un facteur 1,53 (IC à 95 % : 1,32, 1,77) en comparant la réponse 28 jours après la deuxième dose (primovaccination) et 28 jours après la dose de rappel.

Immunogénicité d'une dose de rappel après une primovaccination réalisée avec un autre vaccin autorisé contre la COVID-19 chez les adultes

La sécurité et l'immunogénicité d'une vaccination de rappel hétérologue avec Spikevax ont été étudiées dans une étude menée à l'initiative de l'investigateur chez 154 participants. Le délai minimal entre la primovaccination réalisée avec un vaccin contre la COVID-19 à base de vecteur adénoviral ou à base d'ARN et l'injection de rappel avec Spikevax était de 12 semaines (intervalle : 12 semaines à 20,9 semaines). La dose utilisée pour le rappel dans cette étude était de 100 microgrammes. Les titres d'anticorps neutralisants mesurés par un test de neutralisation de pseudovirus ont été évalués le jour 1 avant l'administration et les jours 15 et 29 après la dose de rappel. Une réponse au rappel a été mise en évidence, indépendamment de la primovaccination.

Les données d'immunogénicité sont uniquement disponibles à court terme ; la protection et la mémoire immunologique à long terme ne sont pas connues à ce jour.

Sécurité et immunogénicité de sept vaccins contre la COVID-19 utilisés pour la troisième dose (rappel) au Royaume-Uni

COV-BOOST est une étude de phase 2 multicentrique, randomisée, menée à l'initiative de l'investigateur, évaluant la troisième dose de vaccination (rappel) contre la COVID-19, avec un sous-groupe visant à évaluer l'immunologie de façon détaillée. Les participants étaient des adultes âgés de 30 ans ou plus, en bonne santé physique (les comorbidités légères à modérées bien contrôlées étaient autorisées), ayant reçu deux doses de vaccins Pfizer–BioNTech ou Oxford–AstraZeneca (première dose en décembre 2020, janvier 2021 ou février 2021) et ayant reçu la deuxième dose au moins 84 jours auparavant au moment de l'inclusion. Spikevax a boosté les réponses des anticorps et des anticorps neutralisants et a été bien toléré, indépendamment de la primovaccination reçue. La dose utilisée pour le rappel dans cette étude était de 100 microgrammes. Les titres d'anticorps neutralisants mesurés par le test de neutralisation de pseudovirus ont été évalués le jour 28 après la dose de rappel.

Anticorps neutralisants dirigés contre le variant B.1.617.2 (Delta) chez les adultes avant et après la dose de rappel

Les résultats du test de neutralisation de pseudovirus (PsVNA) contre le variant B.1.617.2 (Delta), établis avant le rappel et le jour 29 après le rappel, ont montré que l'administration d'une dose de rappel de Spikevax (0,25 ml, 50 microgrammes) chez les adultes a induit une augmentation d'un facteur 17 des anticorps neutralisants dirigés contre le variant Delta par comparaison avec les taux mesurés avant le rappel (GMFR = 17,28 ; IC à 95 % : 14,38 ; 20,77 ; n = 295).

Efficacité clinique chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans

L'étude chez l'adolescent est une étude clinique de phase 2/3 randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en cours (NCT04649151) visant à évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'efficacité de Spikevax chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans. Les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2 ont été exclus de l'étude. Un total de 3 732 participants a été randomisé selon un rapport 2:1 pour recevoir 2 doses de Spikevax ou de sérum physiologique en tant que placebo à 1 mois d'intervalle.

Une analyse secondaire d'efficacité a été effectuée sur 3 181 participants ayant reçu 2 doses de Spikevax (n = 2 139) ou de placebo (n = 1 042) et présentant un statut négatif pour le SARS-CoV-2 à la référence dans la population per protocole. Il n'existait aucune différence notable au niveau des données démographiques et des conditions médicales préexistantes entre les participants ayant reçu Spikevax et ceux ayant reçu le placebo.

La COVID-19 a été définie par une COVID-19 symptomatique, requérant un résultat RT-PCR positif et au moins 2 symptômes systémiques ou 1 symptôme respiratoire. Les cas commencent 14 jours après la deuxième dose.

Aucun cas de COVID-19 symptomatique n'a été observé dans le groupe Spikevax et 4 cas de COVID-19 symptomatiques ont été observés dans le groupe placebo.

Immunogénicité chez les adolescents de 12 à 17 ans – après primovaccination par Spikevax

Une analyse de non-infériorité évaluant les titres neutralisant à 50 % le SARS-CoV-2 et les taux de séroréponses 28 jours après la dose 2 a été effectuée dans les sous-groupes d'immunogénicité per protocole des adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 340) dans l'étude chez l'adolescent et chez les participants âgés de 18 à 25 ans (n = 296) dans l'étude chez l'adulte. Les sujets ne présentaient aucun signe immunologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2. Le ratio des moyennes géométriques (RMG) des titres d'anticorps neutralisants chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans comparés à ceux des adultes âgés de 18 à 25 ans était de 1,08 (IC à 95 % : 0,94, 1,24). La différence au niveau du taux de séroréponse était de 0,2 % (IC à 95 % : -1,8, 2,4). Les critères de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG > 0,67 et borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence du taux de séroréponse > -10 %) ont été satisfaits.

Immunogénicité chez les adolescents de 12 à 17 ans – après dose de rappel Spikevax (original)

L'objectif principal d'immunogénicité de la phase de cette étude portant sur la dose de rappel était d'extrapoler l'efficacité de la dose de rappel chez les participants âgés de 12 à 17 ans, en comparant les réponses immunitaires après administration du rappel (jour 29) à celles obtenues après la dose 2 du schéma de primovaccination (jour 57) chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) participant à l'étude menée chez l'adulte. Une dose de rappel de Spikevax 50 microgrammes est considérée efficace si les réponses immunitaires après administration de la dose de rappel (moyenne géométrique des concentrations [MGC] en anticorps neutralisants et taux de séroréponse [SRR, *seroresponse rate*]) atteignent les critères de non-infériorité prédéfinis (MGC et SRR), comparé aux réponses mesurées après la fin du schéma de primovaccination par Spikevax 100 microgrammes chez un sous-groupe de jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) issu de l'étude pivot d'efficacité chez l'adulte.

Dans une phase en ouvert de cette étude, des participants âgés de 12 à 17 ans ont reçu une dose de rappel unique au moins 5 mois après la fin du schéma de primovaccination (deux doses espacées d'un mois). La population de l'analyse principale d'immunogénicité comprenait 257 participants ayant reçu une dose de rappel dans cette étude, ainsi qu'un sous-ensemble aléatoire de 295 participants de l'étude menée chez les jeunes adultes (âgés de ≥ 18 à ≤ 25 ans) ayant reçu un schéma de primovaccination avec deux doses de Spikevax espacées d'un mois. Aucun des deux groupes de participants inclus dans la population de l'analyse ne présentait de signes sérologiques ou virologiques d'infection par le SARS-CoV-2 respectivement avant la première dose de la primovaccination et avant la dose de rappel.

Le RMG des MGC du jour 29 pour la dose de rappel chez l'adolescent a été comparé à celui des adultes : le RMG au jour 57 était de 5,1 (IC à 95 % : 4,5 ; 5,8), atteignant ainsi les critères de non-infériorité (à savoir, borne inférieure de l'IC à 95 % > 0,667 [1/1,5] ; estimation ponctuelle $\geq 0,8$) ; la différence de SRR était de 0,7 % (IC à 95 % : -0,8 ; 2,4), atteignant les critères de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de SRR > -10 %).

Chez les 257 participants, la MGC des anticorps neutralisants avant la dose de rappel (dose de rappel-jour 1) était de 400,4 (IC à 95 % : 370,0 ; 433,4). Au jour 29 après la dose de rappel, la MGC était de 7 172,0 (IC à 95 % : 6 610,4 ; 7 781,4). La MGC du jour 29 après rappel a été multipliée par 18 environ par rapport à la MGC avant rappel, démontrant l'effet de la dose de rappel chez l'adolescent. La SRR était de 100 (IC à 95 % : 98,6 ; 100,0).

Les critères de réussite prédéfinis pour l'objectif principal d'immunogénicité ont été atteints, permettant ainsi l'extrapolation de l'efficacité à partir de l'étude adulte.

Efficacité clinique chez les enfants de 6 ans à 11 ans

L'étude pédiatrique est une étude clinique de phase 2/3 randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en cours, visant à évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'efficacité de Spikevax chez les enfants âgés de 6 ans à 11 ans aux États-Unis et au Canada (NCT04796896). Les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2 ont été exclus de l'étude. Un total de 4 011 participants a été randomisé selon un rapport de 3:1 pour recevoir 2 doses de Spikevax ou de placebo à base de sérum physiologique à 1 mois d'intervalle.

Une analyse secondaire de l'efficacité évaluant les cas confirmés de COVID-19 accumulés jusqu'à la date de l'analyse des données du 10 novembre 2021 a été effectuée sur 3 497 participants ayant reçu deux doses (0,25 ml à 0 et 1 mois) de Spikevax (n = 2 644) ou de placebo (n = 853) et qui présentaient un statut négatif pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion dans la population per protocole. Il n'existait aucune différence notable au niveau des données démographiques entre les participants ayant reçu Spikevax et ceux ayant reçu le placebo.

La COVID-19 a été définie par une COVID-19 symptomatique survenue 14 jours après la deuxième dose, nécessitant un résultat RT-PCR positif et au moins 2 symptômes systémiques ou 1 symptôme respiratoire.

Trois cas de COVID-19 (0,1 %) ont été observés dans le groupe Spikevax et quatre cas de COVID-19 (0,5 %) dans le groupe placebo.

Immunogénicité chez les enfants de 6 ans à 11 ans

Une analyse évaluant les titres neutralisants à 50 % le SARS-CoV-2 et les taux de séroréponses 28 jours après la dose 2 a été effectuée dans un sous-groupe incluant des enfants âgés de 6 ans à 11 ans (n = 319) inclus dans l'étude pédiatrique et chez des participants de 18 à 25 ans (n = 295) inclus dans l'étude chez l'adulte. Les sujets ne présentaient aucun signe immunologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 à l'inclusion. Le RMG des titres d'anticorps neutralisants chez les enfants de 6 ans à 11 ans comparés à ceux des adultes de 18 à 25 ans était de 1,239 (IC à 95 % : 1,072 ; 1,432). La différence au niveau du taux de séroréponse était de 0,1 % (IC à 95 % : -1,9 ; 2,1). Les critères de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG > 0,67 et borne inférieure de l'IC à 95 % pour la différence de taux de séroréponse > -10 %) ont été satisfaits.

Immunogénicité chez les enfants de 6 ans à 11 ans – après dose de rappel Spikevax (original)

L'objectif principal d'immunogénicité de la phase de cette étude portant sur la dose de rappel était d'extrapoler l'efficacité de la dose de rappel chez les participants âgés de 6 ans à 11 ans, en comparant les réponses immunitaires après administration du rappel (jour 29) à celles obtenues après la dose 2 du schéma de primovaccination (jour 57) chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) participant à cette étude, où une efficacité de 93 % a été démontrée. Une dose de rappel de Spikevax 25 microgrammes est considérée efficace si les réponses immunitaires après administration de la dose de rappel (moyenne géométrique des concentrations [MGC] en anticorps neutralisants et taux de séroréponse [SRR, seroresponse rate]) répondent aux critères de non-infériorité prédéfinis (MGC et SRR), comparé aux réponses mesurées après la fin du schéma de primovaccination par Spikevax 100 microgrammes chez un sous-groupe de jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) issu de l'étude pivot d'efficacité chez l'adulte.

Dans une phase en ouvert de cette étude, des participants âgés de 6 ans à 11 ans ont reçu une dose de rappel unique au moins 6 mois après la fin du schéma de primovaccination (deux doses espacées d'un mois). La population de l'analyse principale d'immunogénicité comprenait 95 participants de l'étude chez les enfants âgés de 6 ans à 11 ans ayant reçu une dose de rappel, ainsi qu'un sous-groupe aléatoire de 295 participants de l'étude menée chez les jeunes adultes ayant reçu deux doses de Spikevax espacées d'un mois. Aucun des deux groupes de participants inclus dans la population de l'analyse ne présentait de signes sérologiques ou virologiques d'infection par le SARS-CoV-2 respectivement avant la première dose de la primovaccination et avant la dose de rappel.

Chez les 95 participants, la MGC des anticorps neutralisants du jour 29 après la dose de rappel était de 5 847,5 (IC à 95 % : 4 999,6 ; 6 839,1). La SRR était de 100 (IC à 95 % : 95,9 ; 100,0). Les taux sériques d'anticorps neutralisants des enfants de 6 ans à 11 ans du sous-groupe d'immunogénicité per

protocole, qui étaient séronégatifs au SARS-CoV-2 avant le rappel, ont été comparés aux résultats obtenus chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans). Le RMG des MGC du jour 29 pour la dose de rappel comparé à la MGC du jour 57 chez les jeunes adultes était de 4,2 (IC à 95 % : 3,5 ; 5,0), atteignant les critères de non-infériorité (à savoir, borne inférieure de l'IC à 95 % > 0,667) ; la différence de SRR était de 0,7 % (IC à 95 % : -3,5 ; 2,4), atteignant ainsi les critères de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de SRR > -10 %).

Les critères de réussite prédéfinis pour l'objectif principal d'immunogénicité ont été atteints, permettant ainsi l'extrapolation de l'efficacité de la dose de rappel. La rapidité de la réponse post-dose de rappel observable dans les 4 semaines suivant l'administration du rappel témoigne de la robustesse de la réponse après primovaccination par Spikevax.

Anticorps neutralisants dirigés contre le variant B.1.617.2 (Delta) chez les enfants de 6 ans à 11 ans

Les échantillons de sérum du sous-groupe d'immunogénicité per protocole (n = 134) de l'étude pédiatrique en cours, recueillis à l'inclusion et au jour 57, ont été soumis à un test PsVNA sur la base du variant B.1.617.2 (Delta).

Chez les enfants de 6 ans à 11 ans, la GMFR entre l'inclusion et le jour 57 a été de 81,77 (IC à 95 % : 70,38 ; 95,00) pour le variant Delta (mesurée par le test PsVNA). Par ailleurs, 99,3 % des enfants ont atteint les critères définissant une séroréponse.

Efficacité clinique chez les enfants de 6 mois à 5 ans

Une étude de phase 2/3 en cours a été menée pour évaluer la sécurité, la tolérance, la réactogénicité et l'efficacité de Spikevax chez des enfants en bonne santé âgés de 6 mois à 11 ans. L'étude a inclus des enfants dans 3 groupes d'âge : de 6 ans à 11 ans ; 2 ans à 5 ans ; et 6 mois à 23 mois.

Une analyse descriptive de l'efficacité évaluant les cas confirmés de COVID-19 accumulés jusqu'à la date limite des données du 21 février 2022 a été réalisée chez 5 476 participants âgés de 6 mois à 5 ans qui ont reçu deux doses (à 0 et 1 mois) de Spikevax (n = 4 105) ou de placebo (n = 1 371) et avaient un statut de base négatif pour le SARS-CoV-2 (appelé l'ensemble per protocole pour l'efficacité). Il n'y avait aucune différence notable dans les données démographiques entre les participants qui ont reçu Spikevax et ceux qui ont reçu le placebo.

La durée médiane du suivi de l'efficacité après la dose 2 était de 71 jours pour les participants âgés de 2 ans à 5 ans et de 68 jours pour les participants âgés de 6 mois à 23 mois.

L'efficacité du vaccin dans cette étude a été observée pendant la période où le variant B.1.1.529 (Omicron) était le variant prédominant en circulation.

L'efficacité du vaccin (EV) dans la partie 2 pour l'ensemble d'efficacité per protocole pour les cas de COVID-19 14 jours ou plus après la dose 2, en utilisant la « définition de cas COVID-19 P301 » (c'est-à-dire la définition utilisée dans l'étude pivot d'efficacité chez l'adulte), était de 46,4 % (IC à 95 % : 19,8, 63,8) pour les enfants âgés de 2 ans à 5 ans et de 31,5 % (IC à 95 % : -27,7, 62,0) pour les enfants âgés de 6 mois à 23 mois.

Immunogénicité chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans

Pour les enfants âgés de 2 ans à 5 ans, la comparaison des réponses des AcN au jour 57 dans ce sous-ensemble d'immunogénicité per protocole de la partie 2 (n = 264 ; 25 microgrammes) à celles des jeunes adultes (n = 295 ; 100 microgrammes) a démontré un RMG de 1,014 (IC à 95 % : 0,881, 1,167), répondant aux critères de réussite de non-infériorité (c'est-à-dire borne inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG \geq 0,67 ; estimation ponctuelle \geq 0,8). La moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants (GMFR [geometric mean fold rise]) entre l'inclusion et le jour 57 pour ces enfants était de 183,3 (IC à 95 % : 164,03 ; 204,91). La différence de taux de séroréponse (SRR [seroresponse rate]) entre les enfants et les jeunes adultes était de -0,4 % (IC à 95 % : -2,7 %, 1,5 %), ce qui répondait également aux critères de réussite de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de SRR > -10 %).

Pour les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 mois à 23 mois, la comparaison des réponses des AcN au jour 57 dans ce sous-ensemble d'immunogénicité per protocole de la partie 2 (n = 230 ; 25 microgrammes) à celles des jeunes adultes (n = 295 ; 100 microgrammes) a démontré un RMG de 1,280 (IC à 95 % : 1,115, 1,470), répondant aux critères de réussite de non-infériorité (c'est-à-dire borne inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG \geq 0,67 ; estimation ponctuelle \geq 0,8). La différence de taux de SRR entre les nourrissons/jeunes enfants et les jeunes adultes était de 0,7 % (IC à 95 % : - 1,0 %, 2,5 %), répondant également aux critères de réussite de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de taux de séroréponse $>$ -10 %).

En conséquence, les critères de réussite prédéfinis pour l'objectif principal d'immunogénicité ont été satisfaits pour les deux groupes d'âge, permettant de déduire l'efficacité de 25 microgrammes chez les enfants de 2 à 5 ans, ainsi que chez les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 mois à 23 mois (tableaux 5 et 6).

Tableau 5. Résumé du ratio de la moyenne géométrique des concentrations et du taux de séroréponse – comparaison des participants âgés de 6 mois à 23 mois aux participants âgés de 18 à 25 ans – ensemble d'immunogénicité per protocole

		6 mois à 23 mois n = 230	18 ans à 25 ans n = 291	6 mois à 23 mois/ 18 ans à 25 ans	
Test	Moment	MGC (IC à 95 %)*	MGC (IC à 95 %)*	Ratio MGC (IC à 95 %) ^a	A remplit le critère de non-infériorité (O/N) ^b
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 ^c	28 jours après la 2 ^e dose	1 780,7 (1 606,4; 1 973,8)	1 390,8 (1 269,1; 1 524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	O
		Séroréponse % (IC à 95 %) ^d	Séroréponse % (IC à 95 %) ^d	Différence dans le taux de séroréponse % (IC à 95 %) ^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

MGC = Moyenne géométrique des concentrations

n = nombre de participants avec des données non manquantes à l'inclusion et au jour 57

* Les valeurs d'anticorps rapportées comme étant inférieures à la limite inférieure de quantification (LIQ) sont remplacées par 0,5 x LIQ. Les valeurs supérieures à la limite supérieure de quantification (LSQ) sont remplacées par la LSQ si les valeurs réelles ne sont pas disponibles.

^a Les taux d'anticorps transformés en log sont analysés à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) avec la variable de groupe (participants de 6 mois à 5 ans et jeunes adultes) comme effet fixe. Les moyennes des MC résultantes, la différence des moyennes des MC et les IC à 95 % sont retransformés à l'échelle d'origine pour la présentation.

^b La non-infériorité est déclarée si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le rapport des MGC est supérieure à 0,67, avec une estimation ponctuelle $>$ 0,8 et si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence du taux de séroréponse est supérieur à -10 %, avec une estimation ponctuelle $>$ -5 %.

^c La moyenne géométrique des concentrations (MGC) finales d'anticorps en UA/ml a été déterminée à l'aide du test de microneutralisation du SARS-CoV-2.

^d La séroréponse due à la vaccination spécifique à la concentration d'anticorps neutralisants RVP du SARS-CoV-2 au niveau du sujet est définie dans le protocole comme un changement d'un niveau inférieur à la LIQ à une valeur égale ou supérieure à 4 x LIQ, ou au moins une augmentation de 4 fois si la valeur de référence est égale ou supérieure à la LIQ. L'IC à 95 % de la séroréponse est calculé à l'aide de la méthode Clopper-Pearson.

^e La différence dans l'IC à 95 % du taux de séroréponse est calculée à l'aide des limites de confiance de Miettinen-Nurminen (score).

Tableau 6. Résumé du ratio des moyennes géométriques des concentrations et du taux de séroréponse – comparaison des participants âgés de 2 ans à 5 ans aux participants âgés de 18 à 25 ans – ensemble d'immunogénicité per protocole

		2 ans à 5 ans n = 264	18 ans à 25 ans n=291	2 ans à 5 ans/ 18 ans à 25 ans	
Test	Moment	MGC (IC à 95 %)*	MGC (IC à 95 %)*	Ratio MGC (IC à 95 %) ^a	A rempli le critère de non-infériorité (O/N) ^b
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 ^c	28 jours après la 2 ^e dose	1 410,0 (1 273,8; 1 560,8)	1 390,8 (1 262,5; 1 532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	O
		Séroréponse % (IC à 95 %) ^d	Séroréponse % (IC à 95 %) ^d	Différence dans le taux de séroréponse % (IC à 95 %) ^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

MGC = Moyenne géométrique des concentrations

n = nombre de participants avec des données non manquantes à l'inclusion et au jour 57

* Les valeurs d'anticorps rapportées comme étant inférieures à la limite inférieure de quantification (LIQ) sont remplacées par 0,5 x LIQ. Les valeurs supérieures à la limite supérieure de quantification (LSQ) sont remplacées par la LSQ si les valeurs réelles ne sont pas disponibles.

^a Les taux d'anticorps transformés en log sont analysés à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) avec la variable de groupe (participants de 6 mois à 5 ans et jeunes adultes) comme effet fixe. Les moyennes des MC résultantes, la différence des moyennes des MC et les IC à 95 % sont retransformés à l'échelle d'origine pour la présentation.

^b La non-infériorité est déclarée si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le rapport des MGC est supérieure à 0,67, avec une estimation ponctuelle > 0,8 et si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence du taux de séroréponse est supérieur à -10 %, avec une estimation ponctuelle > -5 %.

^c La moyenne géométrique des concentrations (MGC) finales d'anticorps en UA/ml a été déterminée à l'aide du test de microneutralisation du SARS-CoV-2.

^d La séroréponse due à la vaccination spécifique à la concentration d'anticorps neutralisants RVP du SARS-CoV-2 au niveau du sujet est définie dans le protocole comme un changement d'un niveau inférieur à la LIQ à une valeur égale ou supérieure à 4 x LIQ, ou au moins une augmentation de 4 fois si la valeur de référence est égale ou supérieure à la LIQ. L'IC à 95 % de la séroréponse est calculé à l'aide de la méthode Clopper-Pearson.

^e La différence dans l'IC à 95 % du taux de séroréponse est calculée à l'aide des limites de confiance de Miettinen-Nurminen (score).

Immunogénicité chez les receveurs d'une greffe d'organe solide

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de Spikevax (original) ont été évaluées dans une étude ouverte de phase 3b, en deux parties, chez des adultes ayant bénéficié d'une greffe d'organe solide (GOS), y compris des greffes de rein et de foie (mRNA-1273-P304). Une dose de 100 microgrammes (0,5 ml) a été administrée, correspondant à la dose autorisée au moment où l'étude a été menée.

Dans la partie A, 128 bénéficiaires d'une GOS ont reçu une troisième dose de Spikevax (original). Dans la partie B, 159 bénéficiaires d'une GOS ont reçu une dose de rappel au moins 4 mois après la dernière dose.

L'immunogénicité dans l'étude a été évaluée en mesurant les titres d'anticorps neutralisants dirigés contre le pseudovirus exprimant la souche SARS-CoV-2 ancestrale (D614G) à 1 mois après la dose 2, la dose 3, la dose de rappel et jusqu'à 12 mois après la dernière dose dans la partie A, et jusqu'à 6 mois après la dose de rappel dans la partie B.

Trois doses de Spikevax (original) ont induit une augmentation des titres d'anticorps neutralisants par rapport aux mesures avant la dose 1 et après la dose 2. Une proportion plus élevée de participants bénéficiaires d'une GOS ayant reçu trois doses ont atteint une séroréponse par rapport aux participants qui avaient reçu deux doses. Les taux d'anticorps neutralisants observés chez les participants bénéficiaires d'une greffe du foie ayant reçu trois doses étaient comparables aux réponses observées après la dose 2 chez les participants adultes immunocompétents négatifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion. Les réponses en anticorps neutralisants ont continué à être numériquement inférieures après la dose 3 chez les participants ayant reçu une greffe de rein en comparaison des participants ayant reçu une greffe de foie. Les taux d'anticorps neutralisants observés un mois après la dose 3 ont persisté pendant six mois avec des taux d'anticorps maintenus à un niveau 26 fois plus élevé et un taux de séroréponse à 67 % par rapport à l'inclusion.

Une quatrième dose (rappel) de Spikevax (original) a amélioré la réponse en anticorps neutralisants chez les participants bénéficiaires d'une SOG par rapport aux mesures après la dose 3, quels que soient les vaccins précédemment reçus [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 ou toute association contenant de l'ARNm] ; toutefois, les participants ayant reçu une greffe de rein ont présenté des réponses en anticorps neutralisants numériquement inférieures par rapport aux participants ayant reçu une greffe de foie.

Sujets âgés

Spikevax a été évalué chez des individus âgés de 6 mois et plus, incluant 3 768 sujets âgés de 65 ans et plus. L'efficacité de Spikevax chez les sujets âgés (≥ 65 ans) était en cohérence avec celle observée chez les sujets adultes plus jeunes (18-64 ans).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Spikevax dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique en prévention de la COVID-19 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de toxicité des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicité générale

Des études de toxicité générale ont été réalisées sur des rats (administration intramusculaire allant jusqu'à 4 doses, excédant la dose humaine, données toutes les 2 semaines). Un œdème et un érythème transitoires et réversibles au site d'injection, ainsi que des modifications transitoires et réversibles des valeurs biologiques (notamment élévation des éosinophiles, du temps de céphaline activée et du

fibrinogène) ont été observés. Les résultats suggèrent que la toxicité potentielle pour l'homme est faible.

Génotoxicité/cancérogénicité

Des études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* ont été menées sur le nouveau composant lipidique SM-102 du vaccin. Les résultats suggèrent que le potentiel génotoxique pour l'homme est très faible. Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée.

Toxicité sur la reproduction

Dans une étude de toxicité sur le développement, 0,2 ml d'une formulation vaccinale contenant la même quantité d'ARNm (100 microgrammes) et d'autres ingrédients inclus dans une dose humaine de Spikevax ont été administrés à des rates par voie intramusculaire à quatre reprises : 28 et 14 jours avant l'accouplement, et aux jours 1 et 13 de la gestation. Des réponses anticorps contre le SARS-CoV-2 étaient présentes chez les mères avant accouplement et jusqu'à la fin de l'étude, au jour 21 de la lactation, ainsi que chez les fœtus et la progéniture. Aucun effet indésirable lié au vaccin n'a été rapporté sur la fertilité de la femelle, la gestation, le développement fœtal ou celui de la progéniture ou sur le développement postnatal. Il n'y a pas de données disponibles sur le transfert placentaire ou l'excrétion dans le lait maternel du vaccin Spikevax.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

SM-102 (heptadécane-9-yl 8-((2-hydroxyéthyl)[6-oxo-6-(undécyloxy)hexyl]amino) octanoate)

Cholestérol

1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)

1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3 méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG2000-DMG)

Trométamol

Chlorhydrate de trométamol

Acide acétique

Acétate de sodium trihydraté

Saccharose

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ni dilué.

6.3 Durée de conservation

Flacon multidose non ouvert (Spikevax 0,2 mg/ml, dispersion injectable et Spikevax 0,1 mg/ml, dispersion injectable)

9 mois entre -50 °C et -15 °C.

Au cours de cette période de 9 mois, une fois sorti du congélateur, le flacon de vaccin non ouvert peut être conservé au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière, pendant 30 jours au maximum. Pendant cette période, il peut être transporté pendant une durée maximale de 12 heures à une température de 2 °C à 8 °C (voir rubrique 6.4).

La stabilité physicochimique des flacons de vaccin non ouverts a été démontrée pendant 12 mois entre -50 °C et -15 °C, **à condition qu'une fois décongelé et conservé à une température de 2 °C à 8 °C**, à l'abri de la lumière, **le flacon non ouvert soit utilisé dans les 14 jours maximum** (au lieu de

30 jours, en cas de conservation du produit entre -50 °C et -15 °C pendant 9 mois), sans toutefois dépasser une durée de conservation totale de 12 mois.

Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

Le flacon de vaccin non ouvert peut être conservé à une température comprise entre 8 °C et 25 °C pendant un maximum de 24 heures après son retrait du réfrigérateur.

Flacon multidose après prélèvement de la première dose (Spikevax 0,2 mg/ml, dispersion injectable et Spikevax 0,1 mg/ml, dispersion injectable)

La stabilité physicochimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 19 heures entre 2 °C et 25 °C après prélèvement de la première dose (au cours de la période d'utilisation autorisée de 30 jours ou 14 jours, respectivement, entre 2 °C et 8 °C, y compris la période autorisée de 24 heures entre 8 °C et 25 °C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation du vaccin en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Spikevax 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

9 mois entre -50 °C et -15 °C.

Au cours de cette période de 9 mois, une fois sorties du congélateur, les seringues préremplies peuvent être conservées au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière, pendant 30 jours au maximum (voir rubrique 6.4).

La stabilité physicochimique des seringues préremplies non ouvertes a également été démontrée pendant 12 mois entre -50 °C et -15 °C, **à condition qu'une fois décongelée et conservée à une température de 2 °C à 8 °C**, à l'abri de la lumière, **la seringue préremplie non ouverte soit utilisée dans les 14 jours maximum** (au lieu de 30 jours, en cas de conservation du produit entre -50 °C et -15 °C pendant 9 mois), sans toutefois dépasser une durée de conservation totale de 12 mois.

Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

Les seringues préremplies peuvent être conservées à une température comprise entre 8 °C et 25 °C pendant un maximum de 24 heures après leur retrait du réfrigérateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Spikevax 0,2 mg/ml, dispersion injectable et Spikevax 0,1 mg/ml, dispersion injectable (flacon multidose)

À conserver au congélateur entre -50 °C et -15 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après décongélation, voir la rubrique 6.3.

Pour les conditions de conservation des flacons multidoses après prélèvement de la première dose, voir la rubrique 6.3.

Transport des flacons multidoses décongelés à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C

Si le transport entre -50 °C et -15 °C n'est pas réalisable, les données disponibles sont favorables au transport d'un ou de plusieurs flacons décongelés à l'état liquide pendant maximum 12 heures entre 2 °C et 8 °C (au cours de la durée de conservation de 30 jours ou 14 jours, respectivement, entre 2 °C et 8 °C). Une fois décongelés et transportés à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C, les flacons ne doivent pas être recongelés et doivent être conservés entre 2 °C et 8 °C jusqu'à utilisation.

Spikevax 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

À conserver au congélateur entre -50 °C et -15 °C.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après décongélation, voir la rubrique 6.3.

Transport des seringues préremplies décongelées à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C

Si le transport entre -50 °C et -15 °C n'est pas réalisable, les données disponibles sont favorables au transport d'une ou de plusieurs seringues préremplies décongelées à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C (au cours de la durée de conservation de 30 jours ou 14 jours, respectivement, entre 2 °C et 8 °C). Une fois décongelées et transportées à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C, les seringues préremplies ne doivent pas être recongelées et doivent être conservées entre 2 °C et 8 °C jusqu'à utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons multidoses

Spikevax 0,2 mg/ml, dispersion injectable

Dispersion de 5 ml dans un flacon multidose (verre de type 1 ou verre de type équivalent au type 1 ou en polymère cyclo-oléfine avec revêtement barrière intérieur) avec un bouchon (caoutchouc chlorobutyle) et une capsule en plastique rouge amovible avec opercule (aluminium).

Présentation : 10 flacons multidoses. Chaque flacon contient 5 ml.

Spikevax 0,1 mg/ml, dispersion injectable

Dispersion de 2,5 ml dans un flacon multidose (verre de type 1 ou verre de type équivalent au type 1 ou en polymère cyclo-oléfine avec revêtement barrière intérieur) avec un bouchon (caoutchouc chlorobutyle) et une capsule en plastique bleu amovible avec opercule (aluminium).

Présentation : 10 flacons multidoses. Chaque flacon contient 2,5 ml.

Spikevax 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

Dispersion de 0,5 ml dans une seringue préremplie (polymère d'oléfine cyclique) avec bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle enduit) et capuchon (caoutchouc bromobutyle, sans aiguille).

La seringue préremplie est emballée dans 5 blisters transparents contenant 2 seringues préremplies chacun.

Présentation : 10 seringues préremplies. Chaque seringue préremplie contient 0,5 ml. Ne pas utiliser la seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le vaccin doit être préparé et administré par un professionnel de santé qualifié en respectant les règles d'asepsie afin de maintenir la stérilité de la dispersion.

Conserver les flacons et seringues préremplies au congélateur entre -50 °C et -15 °C.

Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Flacon multidose

Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Ne pas agiter ni diluer. Tourner délicatement le flacon après la décongélation et avant chaque prélèvement.

Spikevax 0,2 mg/ml, dispersion injectable

Un maximum de dix (10) doses (de 0,5 ml chacune) ou un maximum de vingt (20) doses (de 0,25 ml chacune) peuvent être prélevées dans chaque flacon (capsule amovible rouge).

De préférence, percez le bouchon chaque fois à un endroit différent. Ne percez pas le bouchon plus de 20 fois.

Un sur-remplissage est inclus dans chaque flacon pour garantir qu'un maximum de 10 doses de 0,5 ml ou un maximum de 20 doses de 0,25 ml peuvent être administrées.

Vérifier que le flacon est doté d'une capsule amovible rouge et que le nom du produit est Spikevax 0,2 mg/ml. Si le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consulter le résumé des caractéristiques du produit pour cette formulation.

Avant utilisation, décongeler chaque flacon multidose en suivant les instructions ci-dessous (tableau 7). Après décongélation au réfrigérateur, laisser le flacon reposer à température ambiante pendant 15 minutes avant l'administration.

Tableau 7. Instructions de décongélation pour les flacons multidoses avant utilisation


Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (dans un réfrigérateur)	Durée de la décongélation	Température de décongélation (à température ambiante)	Durée de la décongélation
Flacon multidose	2 – 8 °C	2 heures et 30 minutes	15 °C – 25 °C	1 heure

Après décongélation

Flacon intact

Durées maximales

- 30 jours** Réfrigérateur dans les 9 mois de la période de conservation 2° à 8°C
- 24 heures** Conservation au frais jusqu'à température ambiante 8° à 25°C
- 14 jours** Réfrigérateur dans les 12 mois de la période de conservation 2° à 8°C
- 24 heures** Conservation au frais jusqu'à température ambiante 8° à 25°C




Une fois que la première dose a été prélevée

Durée maximale

19 heures Réfrigérateur ou température ambiante

Le flacon doit être conservé entre 2° et 25°C. Noter la date et l'heure de mise au rebut sur l'étiquette du flacon. Une fois perforé, le flacon doit être jeté après 19 heures.



Prélever chaque dose du flacon à l'aide de nouvelles aiguilles et seringues stériles pour chaque injection, afin de prévenir toute transmission d'agent infectieux d'une personne à une autre.

La dose dans la seringue doit être utilisée immédiatement.

Une fois que le flacon a été percé pour prélever la première dose, le vaccin doit être utilisé immédiatement et jeté après 19 heures.

Tout vaccin inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Ne JAMAIS recongeler un vaccin décongelé

Spikevax 0,1 mg/ml, dispersion injectable

Cinq (5) doses (de 0,5 ml chacune) ou un maximum de dix (10) doses (de 0,25 ml chacune) peuvent être prélevées dans chaque flacon (capsule amovible bleue).

Vérifier que le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax 0,1 mg/ml. Si le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consulter le résumé des caractéristiques du produit pour cette formulation.

De préférence, percez le bouchon chaque fois à un endroit différent.

Un sur-remplissage est inclus dans chaque flacon pour garantir que 5 doses de 0,5 ml ou un maximum de dix (10) doses (de 0,25 ml chacune) peuvent être administrées.

Avant utilisation, décongeler chaque flacon multidose en suivant les instructions ci-dessous (tableau 8). Après décongélation au réfrigérateur, laisser le flacon reposer à température ambiante pendant 15 minutes avant l'administration.

Tableau 8. Instructions de décongélation pour les flacons multidoses avant utilisation


Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (dans un réfrigérateur)	Durée de la décongélation	Température de décongélation (à température ambiante)	Durée de la décongélation
Flacon multidose	2 – 8 °C	2 heures et 30 minutes	15 °C – 25 °C	1 heure

Après décongélation

Flacon intact

Durées maximales

- 30 jours** Réfrigérateur dans les 9 mois de la période de conservation 2° à 8°C
- 24 heures** Conservation au frais jusqu'à température ambiante 8° à 25°C
- 14 jours** Réfrigérateur dans les 12 mois de la période de conservation 2° à 8°C
- 24 heures** Conservation au frais jusqu'à température ambiante 8° à 25°C




Une fois que la première dose a été prélevée

Durée maximale

19 heures Réfrigérateur ou température ambiante

Le flacon doit être conservé entre 2° et 25°C. Noter la date et l'heure de mise au rebut sur l'étiquette du flacon. Une fois perforé, le flacon doit être jeté après 19 heures.



Prélever chaque dose du flacon à l'aide de nouvelles aiguilles et seringues stériles pour chaque injection, afin de prévenir toute transmission d'agent infectieux d'une personne à une autre.

La dose dans la seringue doit être utilisée immédiatement.

Une fois que le flacon a été percé pour prélever la première dose, le vaccin doit être utilisé immédiatement et jeté après 19 heures.

Tout vaccin inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Ne JAMAIS recongeler un vaccin décongelé

Spikevax 0,2 mg/ml, dispersion injectable et Spikevax 0,1 mg/ml, dispersion injectable

Administration

Tourner délicatement après la décongélation et avant chaque prélèvement.
Le vaccin est prêt à l'emploi une fois décongelé. **Ne pas secouer, ni diluer.**

Avant l'injection, vérifiez chaque dose afin de :

Vérifier que le liquide est **blanc à blanc cassé**, à la fois dans le flacon et dans la seringue

Vérifier le volume dans la seringue

Le vaccin peut contenir des particules blanches ou translucides inhérentes au produit.

Si la dose n'est pas correcte, ou en présence d'une coloration anormale ou d'autres particules, ne pas administrer le vaccin.



Spikevax 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

Ne pas agiter ni diluer le contenu de la seringue préremplie.

Chaque seringue préremplie est destinée à un usage unique exclusivement. Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Une (1) dose de 0,5 ml peut être administrée à partir de chaque seringue préremplie. Ne pas utiliser la seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 ml.

Spikevax est présenté en seringue préremplie à dose unitaire (sans aiguille) contenant 0,5 ml (50 microgrammes) d'ARNm et doit être décongelé avant administration.

Avant utilisation, décongeler chaque seringue préremplie en suivant les instructions ci-dessous. Les seringues peuvent être décongelées dans les emballages blisters (chaque blister contenant 2 seringues préremplies) ou directement dans la boîte en carton, soit au réfrigérateur, soit à température ambiante (tableau 9). Après décongélation au réfrigérateur, laisser la seringue reposer à température ambiante pendant 15 minutes avant l'administration.

Tableau 9. Instructions de décongélation pour les seringues préremplies et boîtes en carton avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (dans un réfrigérateur) (°C)	Durée de la décongélation (minutes)	Température de décongélation (à température ambiante) (°C)	Durée de la décongélation (minutes)
Seringue préremplie dans son emballage blister	2 – 8	55	15 – 25	45
Boîte en carton	2 – 8	155	15 – 25	140

Vérifier que le nom de produit des seringues préremplies est bien Spikevax 50 microgrammes. Si le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consulter le résumé des caractéristiques du produit pour cette formulation.

Instructions de manipulation des seringues préremplies

- Laisser reposer chaque seringue préremplie à température ambiante (15 °C à 25 °C) pendant 15 minutes avant l'administration.
- Ne pas agiter.
- La seringue préremplie doit être inspectée visuellement pour identifier toute particule et toute coloration anormale avant l'administration.
- Spikevax est une dispersion blanche à blanc cassé qui peut contenir des particules blanches ou translucides liées au produit. Ne pas administrer si le vaccin présente une coloration anormale ou contient d'autres particules.
- Les aiguilles ne sont pas incluses dans les boîtes de seringues préremplies.
- Utiliser une aiguille stérile de taille appropriée pour une injection intramusculaire (21 gauges ou plus fine).
- Tenir la seringue à la verticale, pointée vers le haut, et retirer le capuchon en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que le capuchon se détache. Retirer le capuchon dans un mouvement lent et continu. Éviter de tirer sur le capuchon en le tournant.
- Fixer l'aiguille en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée à la seringue.
- Retirer le capuchon de l'aiguille lorsque vous êtes prêt(e) pour l'administration.
- Administrer la dose entière par voie intramusculaire.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
 C/ Julián Camarillo n° 31
 28037 Madrid
 Espagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1507/001

EU/1/20/1507/002

EU/1/20/1507/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 6 janvier 2021

Date du dernier renouvellement : 3 octobre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

Vaccin à ARNm contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tableau 1. Composition qualitative et quantitative de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 par dosage et type de récipient

Dosage	Récipient	Dose(s)	Composition par dose
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable	Flacon multidose de 2,5 ml (capsule amovible bleue)	5 doses de 0,5 ml chacune ou 10 doses de 0,25 ml chacune	Une dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes d'imélasoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).
	Flacon multidose de 5 ml (capsule amovible bleue)	10 doses de 0,5 ml chacune ou 20 doses de 0,25 ml chacune	Une dose (0,25 ml) contient 12,5 microgrammes d'élasoméran et 12,5 microgrammes d'imélasoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable	Flacon unidose de 0,5 ml (capsule amovible bleue)	1 dose de 0,5 ml Réservé à un usage unique.	Une dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes d'imélasoméran, un

Dosage	Récepteur	Dose(s)	Composition par dose
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie	Seringue préremplie	1 dose de 0,5 ml Réservé à un usage unique.	vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

L'élasoméran est un ARN messager (ARNm) simple brin, à coiffe en 5', produit par transcription sans cellule *in vitro* à partir des matrices d'ADN correspondantes, codant la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2 (original).

L'imélasoméran est un ARN messager (ARNm) simple brin, à coiffe en 5', produit par transcription sans cellule *in vitro* à partir des matrices d'ADN correspondantes, codant la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2 (Omicron BA.1).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion injectable

Dispersion blanche à blanc cassé (pH : 7,0 – 8,0).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 6 ans et plus qui ont déjà reçu au moins un schéma de primovaccination contre la COVID-19 (voir les rubriques 4.2 et 5.1).

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Personnes âgées de 12 ans et plus

La dose de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 est de 0,5 ml à administrer par voie intramusculaire.

Enfants âgés de 6 à 11 ans

La dose de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 est de 0,25 ml à administrer par voie intramusculaire.

Un intervalle d'au moins 3 mois doit être respecté entre l'administration de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 et la dernière dose de vaccin contre la COVID-19 reçue précédemment.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 est indiqué uniquement chez les personnes ayant déjà reçu au moins une primovaccination contre la COVID-19.

Pour plus d'informations sur le schéma de primovaccination des personnes âgées de 6 ans et plus, voir le Résumé des caractéristiques du produit de Spikevax 0,2 mg/ml, dispersion injectable.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Population âgée

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les individus âgés de ≥ 65 ans.

Mode d'administration

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Le site privilégié est le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

Ne pas administrer ce vaccin par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

Le vaccin ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins ou médicaments dans la même seringue.

Pour les précautions à prendre avant l'administration du vaccin, voir la rubrique 4.4.

Pour les instructions concernant la décongélation, la manipulation et l'élimination du vaccin, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés chez les sujets ayant reçu Spikevax (original). Il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné au cas où une réaction anaphylactique surviendrait suite à l'administration du vaccin.

Une surveillance étroite d'au moins 15 minutes est recommandée après la vaccination. Les doses suivantes de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ne doivent pas être administrées aux sujets ayant présenté une réaction anaphylactique après une dose précédente de Spikevax (original).

Myocardite et péricardite

Il existe un risque accru de myocardite et de péricardite après vaccination par Spikevax.

Ces pathologies peuvent se développer en l'espace de quelques jours seulement après la vaccination, et sont survenues principalement dans les 14 jours. Elles ont été observées plus souvent chez des jeunes hommes et plus souvent après la seconde dose qu'après la première dose (voir rubrique 4.8).

Les données disponibles indiquent un rétablissement dans la majorité des cas. Certains cas ont nécessité un traitement en soins intensifs et des décès ont été observés.

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de myocardite et de péricardite. Les sujets vaccinés doivent être informés qu'ils doivent immédiatement consulter un

médecin s'ils développent des symptômes révélateurs d'une myocardite ou d'une péricardite, tels que des douleurs thoraciques (aiguës et persistantes), un essoufflement ou des palpitations après la vaccination.

Les professionnels de santé doivent prendre connaissance des directives et/ou consulter des spécialistes pour diagnostiquer et traiter cette affection.

Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, notamment un malaise vasovagal (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress peuvent survenir suite à la vaccination, reflétant une réaction psychogène à l'injection via l'aiguille. Il est important que des précautions soient prises en vue d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Maladie concomitante

La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une affection fébrile aiguë sévère ou une infection aiguë. La présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre peu élevée ne doit pas retarder la vaccination.

Thrombopénie et troubles de la coagulation

Comme pour les autres injections par voie intramusculaire, le vaccin doit être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombopénie ou tout autre trouble de la coagulation (tel que l'hémophilie), en raison du risque de survenue d'un saignement ou d'une ecchymose après l'administration intramusculaire à ces personnes.

Poussées de syndrome de fuite capillaire

Quelques cas de poussées de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été rapportés dans les premiers jours suivant la vaccination par Spikevax (original). Les professionnels de santé doivent être conscients des signes et symptômes du SFC pour reconnaître et traiter rapidement la maladie. Chez les personnes ayant des antécédents médicaux de SFC, la planification de la vaccination doit être réalisée en collaboration avec des experts médicaux appropriés.

Durée de la protection

La durée de la protection conférée par le vaccin n'est pas établie et est toujours en cours d'évaluation dans les études cliniques.

Limites de l'efficacité du vaccin

Comme avec tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées avec Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ne soient pas toutes protégées.

Excipients à effet notoire

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Spikevax (y compris les formulations contre les variants) peut être administré de manière concomitante avec les vaccins antigrippaux (standard et haute dose) et le vaccin sous-unitaire contre le zona (herpès zoster).

Différents sites d'injection doivent être utilisés pour les différents vaccins injectables.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 pendant la grossesse.

Cependant, un grand nombre de données observationnelles chez les femmes enceintes vaccinées par Spikevax (original) au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse n'a pas mis en évidence de conséquences néfastes pour la grossesse. Bien que les données sur l'issue des grossesses après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse-couche n'a été observée. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise-bas ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Étant donné que les différences entre les produits se limitent à la séquence de la protéine Spike et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative en termes de réactogénicité, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 pendant l'allaitement.

Cependant, aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à Spikevax chez la femme qui allaite est négligeable. Les données observationnelles chez les femmes ayant allaité après la vaccination par Spikevax (original) n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, certains des effets mentionnés à la rubrique 4.8 peuvent temporairement affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Adultes

La sécurité de Spikevax (original) a été évaluée au cours d'une étude clinique de phase 3, randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en cours, menée aux États-Unis et impliquant 30 351 participants âgés de 18 ans et plus, ayant reçu au moins une dose de Spikevax (original) (n = 15 185) ou du placebo (n = 15 166) (NCT04470427). Au moment de la vaccination, l'âge moyen de la population était de 52 ans (extrêmes : 18 à 95) ; 22 831 (75,2 %) des participants avaient entre 18 et 64 ans et 7 520 (24,8 %) des participants avaient 65 ans et plus.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la douleur au site d'injection (92 %), la fatigue (70 %), les céphalées (64,7 %), la myalgie (61,5 %), l'arthralgie (46,4 %), les frissons

(45,4 %), les nausées/vomissements (23 %), l'œdème/la sensibilité axillaire (19,8 %), la fièvre (15,5 %), un gonflement au site d'injection (14,7 %) et la rougeur (10 %). Les effets indésirables étaient habituellement d'intensité légère ou modérée et ont été résolus en quelques jours après la vaccination. Une moindre fréquence de la réactogénicité a été observée chez les sujets les plus âgés.

Globalement, une incidence plus élevée de certains effets indésirables a été observée dans les groupes d'âge plus jeunes : l'incidence d'œdème/sensibilité axillaire, de fatigue, de céphalées, de myalgie, d'arthralgie, de frissons, de nausées/vomissements, et de fièvre était plus élevée chez les adultes âgés de 18 à < 65 ans par rapport à ceux âgés de 65 ans et plus. Les réactions indésirables locales et systémiques ont été plus fréquemment rapportées après la dose 2 qu'après la dose 1.

Adolescents âgés de 12 à 17 ans

Les données de sécurité de Spikevax (original) chez les adolescents ont été collectées au cours d'une étude clinique de phase 2/3, randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en plusieurs parties et en cours, menée aux États-Unis. La première partie de l'étude a impliqué 3 726 participants âgés de 12 à 17 ans, ayant reçu au moins une dose de Spikevax (original) (n = 2 486) ou du placebo (n = 1 240) (NCT04649151). Les données démographiques étaient similaires entre les participants qui ont reçu Spikevax (original) et ceux qui ont reçu le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans étaient la douleur au site d'injection (97 %), les céphalées (78 %), la fatigue (75 %), la myalgie (54 %), les frissons (49 %), l'œdème/la sensibilité axillaire (35 %), l'arthralgie (35 %), les nausées/vomissements (29 %), le gonflement au site d'injection (28 %), l'érythème au site d'injection (26 %) et la fièvre (14 %).

Cette étude a transitionné vers une étude de phase 2/3 en ouvert, dans laquelle 1 346 participants âgés de 12 à 17 ans ont reçu une dose de rappel de Spikevax au moins 5 mois après la deuxième dose du schéma de primovaccination. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié dans la partie en ouvert de l'étude.

Enfants de 6 ans à 11 ans

Les données de sécurité de Spikevax (original) chez les enfants ont été collectées au cours d'une étude clinique de phase 2/3 en deux parties, randomisée, avec observateur en aveugle, en cours, menée aux États-Unis et au Canada (NCT04796896). La partie 1, phase en ouvert de l'étude visant à évaluer la sécurité, la dose à sélectionner et l'immunogénicité, comprenait 380 participants âgés de 6 ans à 11 ans ayant reçu au moins 1 dose (0,25 ml) de Spikevax (original). La partie 2, phase contrôlée contre placebo visant à évaluer la sécurité, comprenait 4 016 participants âgés de 6 ans à 11 ans ayant reçu au moins une dose (0,25 ml) de Spikevax (original) (n = 3 012) ou de placebo (n = 1 004). Aucun des participants de la partie 1 n'a participé à la partie 2. Les caractéristiques démographiques étaient similaires entre les participants ayant reçu Spikevax (original) et ceux ayant reçu le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les participants âgés de 6 ans à 11 ans après la primovaccination (dans la partie 2) étaient la douleur au site d'injection (98,4 %), la fatigue (73,1 %), les céphalées (62,1 %), la myalgie (35,3 %), les frissons (34,6 %), les nausées/vomissements (29,3 %), l'œdème/la sensibilité axillaire (27,0 %), la fièvre (25,7 %), l'érythème au site d'injection (24,0 %), le gonflement au site d'injection (22,3 %) et l'arthralgie (21,3 %).

Le protocole de l'étude a été modifié de manière à inclure une phase avec administration d'une dose de rappel en ouvert, impliquant 1 294 participants âgés de 6 à 11 ans qui ont reçu une dose de rappel de Spikevax au moins 6 mois après la deuxième dose du schéma de primovaccination. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié dans la partie en ouvert de l'étude.

Enfants âgés de 6 mois à 5 ans

Une étude de phase 2/3, randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en cours, évaluant la sécurité, la tolérance, la réactogénicité et l'efficacité de Spikevax (original) a été menée aux États-Unis et au Canada. Cette étude impliquait 10 390 participants âgés de 6 mois à 11 ans qui ont reçu au moins une dose de Spikevax (n = 7 798) ou de placebo (n = 2 592).

L'étude a inclus des enfants dans 3 groupes d'âge : de 6 ans à 11 ans, de 2 ans à 5 ans et de 6 mois à 23 mois. Cette étude pédiatrique impliquait 6 388 participants âgés de 6 mois à 5 ans qui ont reçu au moins une dose de Spikevax (original) (n = 4 791) ou de placebo (n = 1 597). Les caractéristiques démographiques étaient similaires entre les participants ayant reçu Spikevax (original) et ceux ayant reçu un placebo.

Dans cette étude clinique, les effets indésirables chez les participants âgés de 6 mois à 23 mois après l'administration de la primovaccination étaient l'irritabilité/les pleurs (81,5 %), la douleur au site d'injection (56,2 %), la somnolence (51,1 %), la perte d'appétit (45,7 %), la fièvre (21,8 %), le gonflement au site d'injection (18,4 %), l'érythème au site d'injection (17,9 %) et le gonflement/la sensibilité axillaire (12,2 %).

Les effets indésirables chez les participants âgés de 24 à 36 mois après l'administration de la primovaccination étaient la douleur au site d'injection (76,8 %), l'irritabilité/les pleurs (71,0 %), la somnolence (49,7 %), la perte d'appétit (42,4 %), la fièvre (26,1 %), l'érythème au site d'injection (17,9 %), le gonflement au site d'injection (15,7 %) et le gonflement/la sensibilité axillaire (11,5 %).

Les effets indésirables chez les participants âgés de 37 mois à 5 ans après l'administration de la primovaccination étaient la douleur au site d'injection (83,8 %), la fatigue (61,9 %), les maux de tête (22,9 %), la myalgie (22,1 %), la fièvre (20,9 %), les frissons (16,8 %), les nausées/vomissements (15,2 %), le gonflement/la sensibilité axillaire (14,3 %), l'arthralgie (12,8 %), l'érythème au site d'injection (9,5 %) et le gonflement au site d'injection (8,2 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le profil de sécurité présenté ci-dessous est fondé sur les données générées dans plusieurs études cliniques contrôlées contre placebo :

- 30 351 adultes âgés de ≥ 18 ans
- 3 726 adolescents âgés de 12 à 17 ans
- 4 002 enfants âgés de 6 à 11 ans
- 6 388 enfants âgés de 6 mois à 5 ans
- et l'expérience post-commercialisation.

Les effets indésirables signalés sont énumérés selon les conventions de fréquences suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité (tableau 2).

Tableau 2. Effets indésirables observés dans les études cliniques de Spikevax (original) et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les enfants et les personnes âgées de 6 mois et plus

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Lymphadénopathie*
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Anaphylaxie Hypersensibilité

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Appétit diminué†
Affections psychiatriques	Très fréquent	Irritabilité/pleurs†
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées Somnolence†
	Peu fréquent	Vertiges
	Rare	Paralysie faciale périphérique aiguë‡ Hypoesthésie Paresthésie
Affections cardiaques	Très rare	Myocardite
		Péricardite
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées/vomissements
	Fréquent	Diarrhée
	Peu fréquent	Douleur abdominale§
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée
	Peu fréquent	Urticaire¶
	Indéterminée	Érythème polymorphe Urticaire mécanique Urticaire chronique
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgie Arthralgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Indéterminée	Saignements menstruels abondants#
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur au site d'injection Fatigue Frissons Fièvre Gonflement au site d'injection Érythème au site d'injection
	Fréquent	Urticaire au site d'injection Démangeaison au site d'injection Réaction retardée au site d'injection♣
	Peu fréquent	Prurit au site d'injection
	Rare	Gonflement du visage♥
	Indéterminée	Gonflement important d'un membre ayant reçu la dose de vaccin

* La lymphadénopathie a été enregistrée en tant que lymphadénopathie axillaire du même côté que le site d'injection. D'autres ganglions lymphatiques (par exemple, cervicaux, supraclaviculaires) ont été affectés dans certains cas.

† Observés dans la population pédiatrique (patients âgés de 6 mois à 5 ans).

‡ Tout au long de la période de suivi de la sécurité, une paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie faciale de Bell) a été signalée par trois participants du groupe recevant Spikevax (original) et par un participant recevant le placebo. Chez les participants du groupe recevant le vaccin, cet effet est survenu à 22 jours, 28 jours et 32 jours après la deuxième dose.

§ Des douleurs abdominales ont été observées dans la population pédiatrique (6 à 11 ans) : 0,2 % dans le groupe Spikevax (original) et 0 % dans le groupe placebo.

¶ Des cas d'urticaire d'apparition rapide (dans les jours suivant la vaccination) ou retardée (jusqu'à environ deux semaines après la vaccination) ont été observés.

La plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire.

♣ Le délai médian de survenue était de 9 jours après la première injection et de 11 jours après la deuxième injection. La durée médiane était de 4 jours après la première injection, et de 4 jours après la deuxième injection.

♥ Deux événements indésirables graves de gonflement du visage ont été observés chez des personnes vaccinées présentant des antécédents d'injection d'agents de comblement cosmétiques. La survenue du gonflement a été signalée au jour 1 et au jour 3 après la vaccination, respectivement.

Le profil de réactogénicité et de sécurité chez 343 sujets ayant reçu Spikevax (original) qui étaient séropositifs au SARS-CoV-2 à la référence était comparable à celui des sujets séronégatifs au SARS-CoV-2 à la référence.

Adultes (dose de rappel)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax (original) sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée contre placebo, de confirmation de dose, menée avec des participants de 18 ans et plus (NCT04405076). Dans cette étude, 198 participants ont reçu deux doses (0,5 ml, 100 microgrammes à 1 mois d'intervalle) du schéma de primovaccination Spikevax (original). Dans une phase en ouvert de cette étude, 167 de ces participants ont reçu une dose de rappel unique (0,25 ml, 50 microgrammes) au moins 6 mois après avoir reçu la deuxième dose de la primovaccination. Les effets indésirables apparus pour la dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) sont similaires à ceux observés après la deuxième dose de la primovaccination.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (dose de rappel)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité des doses de rappel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2/3 menée avec des participants de 18 ans et plus (mRNA-1273-P205). Dans cette étude, 437 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 microgrammes et 377 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax (original) 50 microgrammes.

Le profil de réactogénicité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 était similaire à celui de la dose de rappel de Spikevax (original) administré en deuxième dose de rappel. La fréquence des effets indésirables observés après vaccination par Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 était également similaire ou inférieure à celle observée après une première dose de rappel de Spikevax (original) (50 microgrammes) et à celle observée après la deuxième dose du schéma de primovaccination de Spikevax (original) (100 microgrammes). Le profil de sécurité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (durée médiane du suivi : 113 jours) était similaire à celui de Spikevax (original) (durée médiane du suivi: 127 jours).

Spikevax (original) chez les receveurs d'une greffe d'organe solide

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de Spikevax (original) ont été évaluées dans une étude ouverte de phase 3b, en deux parties, chez des adultes ayant bénéficié d'une greffe d'organe solide (GOS), y compris des greffes de rein et de foie (mRNA-1273-P304). Une dose de 100 microgrammes (0,5 ml) a été administrée, correspondant à la dose autorisée au moment où l'étude a été menée.

Dans la partie A, 128 bénéficiaires d'une GOS ont reçu une troisième dose de Spikevax (original). Dans la partie B, 159 bénéficiaires d'une GOS ont reçu une dose de rappel au moins 4 mois après la dernière dose (quatrième dose pour les vaccins à ARNm et troisième dose pour les vaccins non à ARNm).

La réactogénicité correspondait au profil connu de Spikevax (original). Il n'y a pas eu de résultats inattendus en termes de sécurité.

Description de certains effets indésirables

Myocardite

Le risque accru de myocardite après vaccination par Spikevax (original) est plus élevé chez les hommes jeunes (voir rubrique 4.4).

L'excès de risque chez les hommes jeunes après la seconde dose de Spikevax (original) a été évalué dans le cadre de deux grandes études pharmaco-épidémiologiques européennes. Une étude a montré qu'au cours d'une période de 7 jours suivant la seconde dose, on comptait environ 1,316 (IC à 95 % : 1,299, 1,333) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 12 à 29 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées. Dans une autre étude, sur une

période de 28 jours suivant la seconde dose, on comptait 1,88 cas supplémentaire de myocardite (IC à 95 % : 0,956, 2,804) chez les hommes âgés de 16 à 24 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#) et indiquent le numéro du lot si disponible.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, une surveillance des fonctions vitales et un éventuel traitement symptomatique sont recommandés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, vaccins contre la COVID-19, code ATC : J07BN01

Mécanisme d'action

Spikevax (élasoméran) et Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (élasoméran/imélasoméran) contiennent tous deux un ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. L'ARNm code la protéine Spike de pleine longueur du SARS-CoV-2, modifiée par 2 substitutions de proline dans le domaine de répétition d'heptades 1 (S-2P) pour stabiliser la protéine Spike dans sa conformation de préfusion. Après injection par voie intramusculaire, les cellules au site d'injection et les ganglions lymphatiques drainants intègrent les nanoparticules lipidiques et délivrent efficacement la séquence d'ARNm dans les cellules pour la traduction en protéine virale. L'ARNm produit n'entre pas dans le noyau cellulaire ou n'interagit pas avec le génome, il est non répliquatif, et est exprimé de façon transitoire principalement par les cellules dendritiques et les macrophages du sinus sous-capsulaire. La protéine Spike de la membrane du Sars-CoV-2 exprimée est alors reconnue par les cellules immunitaires comme un antigène étranger. Cela induit une réponse immunitaire en lymphocytes T et en lymphocytes B pour générer des anticorps neutralisants pouvant contribuer à la protection contre la COVID-19.

Efficacité clinique

Immunogénicité chez les adultes – après une dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 microgrammes/25 microgrammes)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2/3 en ouvert menée chez des participants âgés de 18 ans et plus (mRNA-1273-P205). Dans cette étude, 437 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 microgrammes et 377 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax (original) 50 microgrammes.

La partie G de l'étude P205 a évalué la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 administré en deuxième dose de rappel chez des adultes ayant précédemment reçu 2 doses de Spikevax (original) (100 microgrammes) dans le cadre du schéma de primovaccination et une dose de rappel de Spikevax (original) (50 microgrammes) au moins 3 mois avant leur inclusion. Dans la partie F de l'étude P205, les participants ont reçu Spikevax original (50 microgrammes) en deuxième dose de rappel ; le groupe de la partie F a servi de groupe comparatif (recrutement non contemporain) pour la partie G pour la comparaison entre les deux vaccins de rappel,

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 et Spikevax (original) administrés en deuxième dose de rappel.

Dans cette étude, l'analyse primaire d'immunogénicité est basée sur le groupe immunogénicité primaire, comprenant des participants sans signe d'infection par le SARS-CoV-2 à l'inclusion (avant la dose de rappel). Dans l'analyse primaire, les moyennes géométriques estimées des titres (MGT) des anticorps neutralisants et l'IC à 95 % correspondant étaient respectivement de 6 422,3 (5 990,1 ; 6 885,7) et 5 286,6 (4 887,1 ; 5 718,9) 28 jours après les doses de rappel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 et Spikevax (original). Ces MGT correspondent au rapport entre la réponse de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 et celle de Spikevax (original) contre la souche de SARS-CoV-2 ancestrale (D614G). La MGT (IC à 97,5 %) était de 1,22 (1,08 ; 1,37), remplissant ainsi le critère prédéfini de non-infériorité (limite inférieure de l'IC à 97,5 % \geq 0,67).

La MGT estimée des anticorps neutralisants contre Omicron, BA.1 au jour 29 était de 2 479,9 (2 264,5 ; 2 715,8) et 1 421,2 (1 283,0 ; 1 574,4) respectivement dans les groupes de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 et Spikevax (original), et le RMG (IC à 97,5 %) était de 1,75 (1,49 ; 2,04), remplissant le critère prédéfini de supériorité (limite inférieure de l'IC $>$ 1).

Persistence des anticorps contre la COVID-19 trois mois après l'administration de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Les participants de la partie G de l'étude P205 étaient séquentiellement inclus pour recevoir 50 microgrammes de Spikevax (original) (n = 376) ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n = 437) en deuxième dose de rappel. Chez les participants sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 avant cette dose de rappel, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 a entraîné des titres d'anticorps neutralisants contre le variant Omicron-BA.1 (MGT observée) significativement supérieurs (964,4 [834,4, 1 114,7]) à ceux mesurés avec Spikevax (original) (624,2 [533,1, 730,9]), et des titres d'anticorps neutralisants similaires entre les vaccins de rappel contre la souche SARS-CoV-2 ancestrale à trois mois.

Efficacité clinique chez les adultes

L'étude chez l'adulte était une étude clinique de phase 3 randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle (NCT04470427), qui a exclu les sujets immunodéprimés ou ayant reçu des immunosuppresseurs dans les 6 mois, ainsi que les femmes enceintes ou les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2. Les participants atteints d'une infection stable par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) n'ont pas été exclus. Les vaccins contre la grippe pouvaient être administrés 14 jours avant ou 14 jours après l'une des doses de Spikevax (original). Les participants devaient également observer un intervalle minimal de 3 mois après réception de produits sanguins/plasmatiques ou d'immunoglobulines avant l'entrée dans l'étude, afin de pouvoir recevoir Spikevax (original) ou le placebo.

Au total, 30 351 sujets ont été suivis pendant une durée médiane de 2 jours (extrêmes : 1-122) pour la survenue de la COVID-19.

La population de l'analyse principale de l'efficacité (correspondant à la population per protocole ou PPS [Per Protocol Set]) comprenait 28 207 sujets ayant reçu soit Spikevax (original) (n = 14 134) soit le placebo (n = 14 073), et ayant un statut négatif vis-à-vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion. La population PPS comprenait 47,4 % de femmes, 52,6 % d'hommes, 79,5 % de Caucasiens, 9,7 % d'Afro-Américains, 4,6 % d'Asiatiques et 6,2 % d'autres origines. 19,7 % des participants ont été identifiés comme Hispaniques ou Latinos. L'âge médian des participants était de 53 ans (extrêmes : 18-94). La seconde dose (prévue au 29^e jour) pouvait être administrée dans un intervalle allant de -7 à +14 jours pour la population PPS. 98 % des sujets vaccinés ont reçu la seconde dose 25 à 35 jours après la première dose (ce qui correspond à une fenêtre de -3 à +7 jours par rapport aux 28 jours).

Les cas de COVID-19 ont été confirmés par réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) et par un Comité d'adjudication. L'efficacité vaccinale globale et par principaux groupes d'âge est présentée dans le tableau 3.

Tableau 3. Analyse de l'efficacité vaccinale : cas de COVID-19[#] confirmés quelle que soit la sévérité, survenus à partir de 14 jours après la 2^e dose – PPS

Groupe d'âge (ans)	Spikevax (original)			Placebo			% d'efficacité vaccinale (IC à 95 %)*
	Sujets N	Cas de COVID-19 n	Taux d'incidence de la COVID-19 pour 1 000 personnes-années	Sujets N	Cas de COVID-19 n	Taux d'incidence de la COVID-19 pour 1 000 personnes-années	
Global (≥ 18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3-96,8)**
18 à < 65	10 551	7	2,875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6, 97,9)
≥ 65	3 583	4	4,595	3 552	29	33,728	86,4 (61,4, 95,2)
≥ 65 à < 75	2 953	4	5,586	2 864	22	31,744	82,4 % (48,9, 93,9)
≥ 75	630	0	0	688	7	41,968	100 % (NE 100)

[#] COVID-19 : cas de COVID-19 symptomatique nécessitant un résultat positif du test RT-PCR et au moins 2 symptômes systémiques ou 1 symptôme respiratoire. Cas survenus 14 jours après la 2^e dose.

* Efficacité vaccinale et intervalle de confiance (IC) à 95 % estimés à partir d'un modèle de risque proportionnel de Cox stratifié

** L'IC n'est pas ajusté pour la multiplicité. Des analyses statistiques ajustées ont été réalisées dans une analyse intermédiaire incluant moins de cas de COVID-19, non décrites ici.

Parmi tous les sujets de la population PPS, aucun cas de COVID-19 sévère n'a été rapporté dans le groupe vaccin alors que 30 cas ont été rapportés sur 185 sujets (16 %) dans le groupe placebo. Parmi les 30 participants ayant présenté une forme sévère, 9 ont été hospitalisés, dont 2 ont été admis en unités de soins intensifs. Pour la majorité des autres formes sévères de COVID-19, seul le critère de saturation en oxygène (SpO₂) pour une forme sévère (SpO₂ ≤ 93 % en air ambiant) était présent.

L'efficacité de Spikevax (original) dans la prévention de la COVID-19, avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 (déterminée par une sérologie et l'analyse d'un prélèvement nasopharyngé à l'inclusion) à partir de 14 jours après la deuxième dose était de 93,6 % (IC à 95 % : 88,6, 96,5).

En outre, les analyses par sous-groupe du critère d'évaluation principal de l'efficacité ont montré une efficacité vaccinale estimée similaire selon le sexe, l'origine ethnique, et chez les participants présentant des comorbidités associées à un risque élevé de COVID-19 sévère.

Immunogénicité chez les adultes – après la dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax (original) sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée contre placebo, de confirmation de dose, menée chez des participants de 18 ans et plus (NCT04405076). Dans cette étude, 198 participants ont reçu deux doses (0,5 ml, 100 microgrammes à 1 mois d'intervalle) du schéma de primovaccination Spikevax (original). Dans une phase en ouvert de cette étude, 149 de ces participants (population per protocole) ont reçu une seule dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) au moins 6 mois après avoir reçu la deuxième dose du schéma de primovaccination. Il a été montré qu'une seule dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) résultait en une augmentation de la moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants (GMFR [geometric mean fold rise]) d'un facteur 12,99 (IC à 95 % : 11,04, 15,29) entre avant la dose de rappel et 28 jours après la dose de rappel. La GMFR des titres d'anticorps neutralisants était d'un facteur 1,53 (IC à 95 % : 1,32, 1,77) en comparant la réponse 28 jours après la deuxième dose (primovaccination) et 28 jours après la dose de rappel.

Immunogénicité d'une dose de rappel après une primovaccination réalisée avec un autre vaccin autorisé contre la COVID-19 chez les adultes

La sécurité et l'immunogénicité d'une vaccination de rappel hétérologue avec Spikevax (original) ont été étudiées dans une étude menée à l'initiative de l'investigateur chez 154 participants. Le délai minimal entre la primovaccination réalisée avec un vaccin contre la COVID-19 à base de vecteur adénoviral ou à base d'ARN et l'injection de rappel avec Spikevax (original) était de 12 semaines (intervalle : 12 semaines à 20,9 semaines). La dose utilisée pour le rappel dans cette étude était de 100 microgrammes. Les titres d'anticorps neutralisants mesurés par un test de neutralisation de pseudovirus ont été évalués le jour 1 avant l'administration et les jours 15 et 29 après la dose de rappel. Une réponse au rappel a été mise en évidence, indépendamment de la primovaccination.

Les données d'immunogénicité sont uniquement disponibles à court terme ; la protection et la mémoire immunologique à long terme ne sont pas connues à ce jour.

Sécurité et immunogénicité de sept vaccins contre la COVID-19 utilisés pour la troisième dose (rappel) au Royaume-Uni

COV-BOOST est une étude de phase 2 multicentrique, randomisée, menée à l'initiative de l'investigateur, évaluant la troisième dose de vaccination (rappel) contre la COVID-19, avec un sous-groupe visant à évaluer l'immunologie de façon détaillée. Les participants étaient des adultes âgés de 30 ans ou plus, en bonne santé physique (les comorbidités légères à modérées bien contrôlées étaient autorisées), ayant reçu deux doses de vaccins Pfizer–BioNTech ou Oxford–AstraZeneca (première dose en décembre 2020, janvier 2021 ou février 2021) et ayant reçu la deuxième dose au moins 84 jours auparavant au moment de l'inclusion. Spikevax (original) a boosté les réponses des anticorps et des anticorps neutralisants et a été bien toléré, indépendamment de la primovaccination reçue. La dose utilisée pour le rappel dans cette étude était de 100 microgrammes. Les titres d'anticorps neutralisants mesurés par le test de neutralisation de pseudovirus ont été évalués le jour 28 après la dose de rappel.

Anticorps neutralisants dirigés contre le variant B.1.617.2 (Delta) chez les adultes avant et après la dose de rappel

Les résultats du test de neutralisation de pseudovirus (PsVNA) contre le variant B.1.617.2 (Delta), établis avant le rappel et le jour 29 après le rappel, ont montré que l'administration d'une dose de rappel de Spikevax (original) (0,25 ml, 50 microgrammes) chez les adultes a induit une augmentation d'un facteur 17 des anticorps neutralisants dirigés contre le variant Delta par comparaison avec les taux mesurés avant le rappel (GMF = 17,2 ; IC à 95 % : 14,38 ; 20,77 ; n = 295).

Efficacité clinique chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans

L'étude chez l'adolescent est une étude clinique de phase 2/3 randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en cours (NCT04649151) visant à évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'efficacité de Spikevax (original) chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans. Les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2 ont été exclus de l'étude. Un total de 3 732 participants a été randomisé selon le rapport 2:1 pour recevoir 2 doses de Spikevax (original) ou de sérum physiologique en tant que placebo à 1 mois d'intervalle.

Une analyse secondaire d'efficacité a été effectuée sur 3 181 participants ayant reçu 2 doses de Spikevax (original) (n = 2 139) ou de placebo (n = 1 042) et présentant un statut négatif pour le SARS-CoV-2 à la référence dans la population per protocole. Il n'existait aucune différence notable au niveau des données démographiques et des conditions médicales préexistantes entre les participants ayant reçu Spikevax (original) et ceux ayant reçu le placebo.

La COVID-19 a été définie par une COVID-19 symptomatique, requérant un résultat RT-PCR positif et au moins 2 symptômes systémiques ou 1 symptôme respiratoire. Les cas commencent 14 jours après la deuxième dose.

Aucun cas de COVID-19 symptomatique n'a été observé dans le groupe Spikevax (original) et 4 cas de COVID-19 symptomatiques ont été observés dans le groupe placebo.

Immunogénicité chez les adolescents de 12 à 17 ans – après primovaccination par Spikevax

Une analyse de non-infériorité évaluant les titres neutralisants à 50 % le SARS-CoV-2 et les taux de séroréponses 28 jours après la dose 2 a été effectuée dans les sous-groupes d'immunogénicité per protocole des adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 340) dans l'étude chez l'adolescent et chez les participants âgés de 18 à 25 ans (n = 296) dans l'étude chez l'adulte. Les sujets ne présentaient aucun signe immunologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2. Le ratio des moyennes géométriques (RMG) des titres d'anticorps neutralisants chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans comparés à ceux des adultes âgés de 18 à 25 ans était de 1,08 (IC à 95 % : 0,94, 1,24). La différence au niveau du taux de séroréponse était de 0,2 % (IC à 95 % : -1,8, 2,4). Les critères de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG > 0,67 et borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence du taux de séroréponse > -10 %) ont été satisfaits.

Immunogénicité chez les adolescents de 12 à 17 ans – après dose de rappel Spikevax (original)

L'objectif principal d'immunogénicité de la phase de cette étude portant sur la dose de rappel était de déterminer l'efficacité de la dose de rappel chez les participants âgés de 12 à 17 ans, en comparant les réponses immunitaires après administration du rappel (jour 29) à celles obtenues après la dose 2 du schéma de primovaccination (jour 57) chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) participant à l'étude menée chez l'adulte. L'efficacité d'une dose de rappel de 50 microgrammes de Spikevax est déduite si les réponses immunitaires après administration de la dose de rappel (moyenne géométrique des concentrations [MGC] en anticorps neutralisants et taux de séroréponse [SRR, *seroresponse rate*]) répondent aux critères de non-infériorité prédéfinis (aussi bien en termes de MGC que de SRR), comparé aux réponses mesurées après la fin du schéma de primovaccination par Spikevax 100 microgrammes chez un sous-ensemble de jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) issu de l'étude pivot d'efficacité chez l'adulte.

Dans une phase en ouvert de cette étude, des participants âgés de 12 à 17 ans ont reçu une dose de rappel unique au moins 5 mois après la fin du schéma de primovaccination (deux doses espacées d'un mois). La population de l'analyse principale d'immunogénicité comprenait 257 patients à qui une dose de rappel avait été administrée dans cette étude, ainsi qu'un sous-ensemble aléatoire de 295 participants de l'étude menée chez les jeunes adultes (âgés de ≥ 18 à ≤ 25 ans) ayant suivi un schéma de primovaccination complet par le passé avec deux doses de Spikevax espacées d'un mois. Aucun des deux groupes de participants inclus à la population de l'analyse ne présentait de signes sérologiques ou virologiques d'infection par le SARS-CoV-2 avant la première dose de la primovaccination et avant la dose de rappel, respectivement.

Le RMG des MGC du jour 29 pour la dose de rappel chez l'adolescent a été comparé à celui des adultes : le RMG au jour 57 était de 5,1 (IC à 95 % : 4,5 ; 5,8), satisfaisant ainsi aux critères de non-infériorité (à savoir, borne inférieure de l'IC à 95 % > 0,667 [1/1,5] ; estimation ponctuelle $\geq 0,8$) ; la différence de SRR était de 0,7 % (IC à 95 % : -0,8 ; 2,4), répondant aux critères de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de SRR > -10 %).

Chez les 257 participants, la MGC des anticorps neutralisants avant dose de rappel (dose de rappel-jour 1) était de 400,4 (IC à 95 % : 370,0 ; 433,4). Au jour 29 après la dose de rappel, la MGC était de 7 172,0 (IC à 95 % : 6 610,4 ; 7 781,4). La MGC du jour 29 après rappel a été multipliée par 18 environ par rapport à la MGC avant rappel, démontrant l'activité de la dose de rappel chez l'adolescent. Le SRR était de 100 (IC à 95 % : 98,6 ; 100,0).

Les critères de réussite prédéfinis pour l'objectif principal d'immunogénicité ont été remplis, permettant de déduire de l'étude adulte que le vaccin est efficace.

Efficacité clinique chez les enfants de 6 ans à 11 ans

L'étude pédiatrique est une étude clinique de phase 2/3 randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en cours, visant à évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'efficacité de Spikevax (original) chez les enfants âgés de 6 ans à 11 ans aux États-Unis et au Canada (NCT04796896). Les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2 ont été exclus de l'étude. Un total de 4 011 participants a été randomisé selon un rapport de 3:1 pour

recevoir 2 doses de Spikevax (original) ou de placebo à base de sérum physiologique à 1 mois d'intervalle.

Une analyse secondaire de l'efficacité évaluant les cas confirmés de COVID-19 accumulés jusqu'à la date de l'analyse des données du 10 novembre 2021 a été effectuée sur 3 497 participants ayant reçu deux doses (0,25 ml à 0 et 1 mois) de Spikevax (original) (n = 2 644) ou de placebo (n = 853) et qui présentaient un statut négatif pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion dans la population per protocole. Il n'existait aucune différence notable au niveau des données démographiques entre les participants ayant reçu Spikevax (original) et ceux ayant reçu le placebo.

La COVID-19 a été définie par une COVID-19 symptomatique survenue 14 jours après la deuxième dose, nécessitant un résultat RT-PCR positif et au moins 2 symptômes systémiques ou 1 symptôme respiratoire.

Trois cas de COVID-19 (0,1 %) ont été observés dans le groupe Spikevax (original) et quatre cas de COVID-19 (0,5 %) dans le groupe placebo.

Immunogénicité chez les enfants de 6 ans à 11 ans

Une analyse évaluant les titres neutralisants à 50 % le SARS-CoV-2 et les taux de séroréponses 28 jours après la dose 2 a été effectuée dans un sous-groupe incluant des enfants âgés de 6 ans à 11 ans (n = 319) inclus dans l'étude pédiatrique et chez des participants de 18 à 25 ans (n = 295) inclus dans l'étude chez l'adulte. Les sujets ne présentaient aucun signe immunologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 à l'inclusion. Le RMG des titres d'anticorps neutralisants chez les enfants de 6 ans à 11 ans comparés à ceux des adultes de 18 à 25 ans était de 1,239 (IC à 95 % : 1,072 ; 1,432). La différence au niveau du taux de séroréponse était de 0,1 % (IC à 95 % : -1,9 ; 2,1). Les critères de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG > 0,67 et borne inférieure de l'IC à 95 % pour la différence de taux de séroréponse > -10 %) ont été satisfaits.

Immunogénicité chez les enfants de 6 à 11 ans – après dose de rappel Spikevax (original)

L'objectif principal d'immunogénicité de la phase de cette étude portant sur la dose de rappel était de déterminer l'efficacité de la dose de rappel chez les participants âgés de 6 ans à 11 ans, en comparant les réponses immunitaires après administration du rappel (jour 29) à celles obtenues après la dose 2 du schéma de primovaccination (jour 57) chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) participant à cette étude, où une efficacité de 93 % a été démontrée. L'efficacité d'une dose de rappel de 25 microgrammes de Spikevax est déduite si les réponses immunitaires après administration de la dose de rappel (moyenne géométrique des concentrations [MGC] en anticorps neutralisants et taux de séroréponse [SRR, *seroresponse rate*]) répondent aux critères de non-infériorité prédéfinis (aussi bien en termes de MGC que de SRR), comparé aux réponses mesurées après la fin du schéma de primovaccination par Spikevax 100 microgrammes chez un sous-ensemble de jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) issu de l'étude pivot d'efficacité chez l'adulte.

Dans une phase en ouvert de cette étude, des participants âgés de 6 ans à 11 ans ont reçu une dose de rappel unique au moins 6 mois après la fin du schéma de primovaccination (deux doses espacées d'un mois). La population de l'analyse principale d'immunogénicité comprenait 95 participants de l'étude chez l'enfant de 6 ans à 11 ans à qui une dose de rappel avait été administrée, ainsi qu'un sous-ensemble aléatoire de 295 participants de l'étude menée chez les jeunes adultes ayant reçu deux doses de Spikevax espacées d'un mois. Aucun des deux groupes de participants inclus à la population de l'analyse ne présentait de signes sérologiques ou virologiques d'infection par le SARS-CoV-2 avant la première dose de la primovaccination et avant la dose de rappel, respectivement.

Chez les 95 participants, la MGC des anticorps neutralisants du jour 29 après rappel était de 5847,5 (IC à 95 % : 4999,6 ; 6839,1). Le SRR était de 100 (IC à 95 % : 95,9 ; 100,0). Les taux sériques d'anticorps neutralisants chez les enfants de 6 ans à 11 ans dans le sous-ensemble d'immunogénicité per protocole, négatifs au SARS-CoV-2 avant le rappel, ont été étudiés et comparés aux résultats obtenus chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans). Le RMG des MGC du jour 29 pour la dose de rappel comparé à la MGC du jour 57 chez les jeunes adultes était de 4,2 (IC à 95 % : 3,5 ; 5,0), répondant aux critères de non-infériorité (à savoir, borne inférieure de l'IC à 95 % > 0,667) ; la

différence de SRR était de 0,7 % (IC à 95 % : -3,5 ; 2,4), satisfaisant ainsi aux critères de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de SRR > -10 %).

Les critères de réussite prédéfinis pour l'objectif principal d'immunogénicité ont été remplis, permettant de déduire l'efficacité de la dose de rappel. La vive réponse de rappel observable dans les 4 semaines suivant l'administration de la dose de rappel témoigne de l'amorçage important induit par le schéma de primovaccination par Spikevax.

Anticorps neutralisants dirigés contre le variant B.1.617.2 (Delta) chez les enfants de 6 ans à 11 ans
Les échantillons de sérum du sous-groupe d'immunogénicité per protocole (n = 134) de l'étude pédiatrique en cours, recueillis à l'inclusion et au jour 57, ont été soumis à un test PsVNA sur la base du variant B.1.617.2 (Delta).

Chez les enfants de 6 ans à 11 ans, la GMFR entre l'inclusion et le jour 57 a été de 81,77 (IC à 95 % : 70,38 ; 95,00) pour le variant Delta (mesurée par le test PsVNA). Par ailleurs, 99,3 % des enfants ont atteint les critères définissant une séroréponse.

Efficacité clinique chez les enfants de 6 mois à 5 ans

Une étude de phase 2/3 en cours a été menée pour évaluer la sécurité, la tolérance, la réactogénicité et l'efficacité de Spikevax chez des enfants en bonne santé âgés de 6 mois à 11 ans. L'étude a inclus des enfants dans 3 groupes d'âge : de 6 ans à 11 ans ; 2 ans à 5 ans ; et 6 mois à 23 mois.

Une analyse descriptive de l'efficacité évaluant les cas confirmés de COVID-19 accumulés jusqu'à la date limite des données du 21 février 2022 a été réalisée chez 5 476 participants âgés de 6 mois à 5 ans qui ont reçu deux doses (à 0 et 1 mois) de Spikevax (n = 4 105) ou de placebo (n = 1 371) et avaient un statut de base négatif pour le SARS-CoV-2 (appelé l'ensemble per protocole pour l'efficacité). Il n'y avait aucune différence notable dans les données démographiques entre les participants qui ont reçu Spikevax et ceux qui ont reçu le placebo.

La durée médiane du suivi de l'efficacité après la dose 2 était de 71 jours pour les participants âgés de 2 ans à 5 ans et de 68 jours pour les participants âgés de 6 mois à 23 mois.

L'efficacité du vaccin dans cette étude a été observée pendant la période où le variant B.1.1.529 (Omicron) était le variant prédominant en circulation.

L'efficacité du vaccin (EV) dans la partie 2 pour l'ensemble d'efficacité per protocole pour les cas de COVID-19 14 jours ou plus après la dose 2, en utilisant la « définition de cas COVID-19 P301 » (c'est-à-dire la définition utilisée dans l'étude pivot d'efficacité chez l'adulte), était de 46,4 % (IC à 95 % : 19,8, 63,8) pour les enfants âgés de 2 ans à 5 ans et de 31,5 % (IC à 95 % : -27,7, 62,0) pour les enfants âgés de 6 mois à 23 mois.

Immunogénicité chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans

Pour les enfants âgés de 2 ans à 5 ans, la comparaison des réponses des AcN au jour 57 dans ce sous-ensemble d'immunogénicité per protocole de la partie 2 (n = 264 ; 25 microgrammes) à celles des jeunes adultes (n = 295 ; 100 microgrammes) a démontré un RMG de 1,014 (IC à 95 % : 0,881, 1,167), répondant aux critères de réussite de non-infériorité (c'est-à-dire borne inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG \geq 0,67 ; estimation ponctuelle \geq 0,8). La moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants (GMFR [geometric mean fold rise]) entre l'inclusion et le jour 57 pour ces enfants était de 183,3 (IC à 95 % : 164,03 ; 204,91). La différence de taux de séroréponse (SRR [seroresponse rate]) entre les enfants et les jeunes adultes était de -0,4 % (IC à 95 % : -2,7 %, 1,5 %), ce qui répondait également aux critères de réussite de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de SRR > -10 %).

Pour les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 mois à 23 mois, la comparaison des réponses des AcN au jour 57 dans ce sous-ensemble d'immunogénicité per protocole de la partie 2 (n = 230 ; 25 microgrammes) à celles des jeunes adultes (n = 295 ; 100 microgrammes) a démontré un RMG de 1,280 (IC à 95 % : 1,115, 1,470), répondant aux critères de réussite de non-infériorité (c'est-à-dire borne inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG \geq 0,67 ; estimation ponctuelle \geq 0,8). La différence de

taux de SRR entre les nourrissons/jeunes enfants et les jeunes adultes était de 0,7 % (IC à 95 % : - 1,0 %, 2,5 %), répondant également aux critères de réussite de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de taux de séroréponse > -10 %).

En conséquence, les critères de réussite prédéfinis pour l'objectif principal d'immunogénicité ont été satisfaits pour les deux groupes d'âge, permettant de déduire l'efficacité de 25 microgrammes chez les enfants de 2 à 5 ans, ainsi que chez les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 mois à 23 mois (tableaux 4 et 5).

Tableau 4. Résumé du ratio de la moyenne géométrique des concentrations et du taux de séroréponse - comparaison des participants âgés de 6 mois à 23 mois aux participants âgés de 18 à 25 ans - ensemble d'immunogénicité per protocole

		6 mois à 23 mois n = 230	18 ans à 25 ans n = 291	6 mois à 23 mois/ 18 ans à 25 ans	
Test	Moment	MGC (IC à 95 %)*	MGC (IC à 95 %)*	Ratio MGC (IC à 95 %) ^a	A rempli le critère de non-infériorité (O/N) ^b
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 ^c	28 jours après la 2e dose	1 780,7 (1 606,4; 1 973,8)	1 390,8 (1 269,1; 1 524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	O
		Séroréponse % (IC à 95 %) ^d	Séroréponse % (IC à 95 %) ^d	Différence dans le taux de séroréponse % (IC à 95 %) ^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

MGC = Moyenne géométrique des concentrations

n = nombre de participants avec des données non manquantes à l'inclusion et au jour 57

* Les valeurs d'anticorps rapportées comme étant inférieures à la limite inférieure de quantification (LIQ) sont remplacées par 0,5 x LIQ. Les valeurs supérieures à la limite supérieure de quantification (LSQ) sont remplacées par la LSQ si les valeurs réelles ne sont pas disponibles.

^a Les taux d'anticorps transformés en log sont analysés à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) avec la variable de groupe (participants de 6 mois à 5 ans et jeunes adultes) comme effet fixe. Les moyennes des MC résultantes, la différence des moyennes des MC et les IC à 95 % sont retransformés à l'échelle d'origine pour la présentation.

^b La non-infériorité est déclarée si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le rapport des MGC est supérieure à 0,67, avec une estimation ponctuelle > 0,8 et si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence du taux de séroréponse est supérieur à -10 %, avec une estimation ponctuelle > -5 %.

^c La moyenne géométrique des concentrations (MGC) finales d'anticorps en UA/ml a été déterminée à l'aide du test de microneutralisation du SARS-CoV-2.

^d La séroréponse due à la vaccination spécifique à la concentration d'anticorps neutralisants RVP du SARS-CoV-2 au niveau du sujet est définie dans le protocole comme un changement d'un niveau inférieur à la LIQ à une valeur égale ou supérieure à 4 x LIQ, ou au moins une augmentation de 4 fois si la valeur de référence est égale ou supérieure à la LIQ. L'IC à 95 % de la séroréponse est calculé à l'aide de la méthode Clopper-Pearson.

^e La différence dans l'IC à 95 % du taux de séroréponse est calculée à l'aide des limites de confiance de Miettinen-Nurminen (score).

Tableau 5. Résumé du ratio des moyennes géométriques des concentrations et du taux de séroréponse - comparaison des participants âgés de 2 ans à 5 ans aux participants âgés de 18 à 25 ans - ensemble d'immunogénicité per protocole

		2 ans à 5 ans n = 264	18 ans à 25 ans n=291	2 ans à 5 ans/ 18 ans à 25 ans	
Test	Moment	MGC (IC à 95 %)*	MGC (IC à 95 %)*	Ratio MGC (IC à 95 %) ^a	A rempli le critère de non-infériorité (O/N) ^b
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 ^c	28 jours après la 2e dose	1 410,0 (1 273,8; 1 560,8)	1 390,8 (1 262,5; 1 532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	O
		Séroréponse % (IC à 95 %) ^d	Séroréponse % (IC à 95 %) ^d	Différence dans le taux de séroréponse % (IC à 95 %) ^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

MGC = Moyenne géométrique des concentrations

n = nombre de participants avec des données non manquantes à l'inclusion et au jour 57

* Les valeurs d'anticorps rapportées comme étant inférieures à la limite inférieure de quantification (LIQ) sont remplacées par 0,5 x LIQ. Les valeurs supérieures à la limite supérieure de quantification (LSQ) sont remplacées par la LSQ si les valeurs réelles ne sont pas disponibles.

^a Les taux d'anticorps transformés en log sont analysés à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) avec la variable de groupe (participants de 6 mois à 5 ans et jeunes adultes) comme effet fixe. Les moyennes des MC résultantes, la différence des moyennes des MC et les IC à 95 % sont retransformés à l'échelle d'origine pour la présentation.

^b La non-infériorité est déclarée si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le rapport des MGC est supérieure à 0,67, avec une estimation ponctuelle > 0,8 et si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence du taux de séroréponse est supérieur à -10 %, avec une estimation ponctuelle > -5 %.

^c La moyenne géométrique des concentrations (MGC) finales d'anticorps en UA/ml a été déterminée à l'aide du test de microneutralisation du SARS-CoV-2.

^d La séroréponse due à la vaccination spécifique à la concentration d'anticorps neutralisants RVP du SARS-CoV-2 au niveau du sujet est définie dans le protocole comme un changement d'un niveau inférieur à la LIQ à une valeur égale ou supérieure à 4 x LIQ, ou au moins une augmentation de 4 fois si la valeur de référence est égale ou supérieure à la LIQ. L'IC à 95 % de la séroréponse est calculé à l'aide de la méthode Clopper-Pearson.

^e La différence dans l'IC à 95 % du taux de séroréponse est calculée à l'aide des limites de confiance de Miettinen-Nurminen (score).

Immunogénicité chez les receveurs d'une greffe d'organe solide

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de Spikevax (original) ont été évaluées dans une étude ouverte de phase 3b, en deux parties, chez des adultes ayant bénéficié d'une greffe d'organe solide (GOS), y compris des greffes de rein et de foie (mRNA-1273-P304). Une dose de 100 microgrammes (0,5 ml) a été administrée, correspondant à la dose autorisée au moment où l'étude a été menée.

Dans la partie A, 128 bénéficiaires d'une GOS ont reçu une troisième dose de Spikevax (original). Dans la partie B, 159 bénéficiaires d'une GOS ont reçu une dose de rappel au moins 4 mois après la dernière dose.

L'immunogénicité dans l'étude a été évaluée en mesurant les titres d'anticorps neutralisants dirigés contre le pseudovirus exprimant la souche SARS-CoV-2 ancestrale (D614G) à 1 mois après la dose 2, la dose 3, la dose de rappel et jusqu'à 12 mois après la dernière dose dans la partie A, et jusqu'à 6 mois après la dose de rappel dans la partie B.

Trois doses de Spikevax (original) ont induit une augmentation des titres d'anticorps neutralisants par rapport aux mesures avant la dose 1 et après la dose 2. Une proportion plus élevée de participants bénéficiaires d'une GOS ayant reçu trois doses ont atteint une séroréponse par rapport aux participants qui avaient reçu deux doses. Les taux d'anticorps neutralisants observés chez les participants bénéficiaires d'une greffe du foie ayant reçu trois doses étaient comparables aux réponses observées après la dose 2 chez les participants adultes immunocompétents négatifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion. Les réponses en anticorps neutralisants ont continué à être numériquement inférieures après la dose 3 chez les participants ayant reçu une greffe de rein en comparaison des participants ayant reçu une greffe de foie. Les taux d'anticorps neutralisants observés un mois après la dose 3 ont persisté pendant six mois avec des taux d'anticorps maintenus à un niveau 26 fois plus élevé et un taux de séroréponse à 67 % par rapport à l'inclusion.

Une quatrième dose (rappel) de Spikevax (original) a amélioré la réponse en anticorps neutralisants chez les participants bénéficiaires d'une SOG par rapport aux mesures après la dose 3, quels que soient les vaccins précédemment reçus [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 ou toute association contenant de l'ARNm] ; toutefois, les participants ayant reçu une greffe de rein ont présenté des réponses en anticorps neutralisants numériquement inférieures par rapport aux participants ayant reçu une greffe de foie.

Sujets âgés

Spikevax (original) a été évalué chez des individus âgés de 6 mois et plus, incluant 3 768 sujets âgés de 65 ans et plus. L'efficacité de Spikevax (original) chez les sujets âgés (≥ 65 ans) était en cohérence avec celle observée chez les sujets adultes plus jeunes (18-64 ans).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Spikevax (original) dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique en prévention de la COVID-19 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de toxicité des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicité générale

Des études de toxicité générale ont été réalisées sur des rats (administration intramusculaire allant jusqu'à 4 doses, excédant la dose humaine, données toutes les 2 semaines). Un œdème et un érythème transitoires et réversibles au site d'injection, ainsi que des modifications transitoires et réversibles des valeurs biologiques (notamment élévation des éosinophiles, du temps de céphaline activée et du fibrinogène) ont été observés. Les résultats suggèrent que la toxicité potentielle pour l'homme est faible.

Génotoxicité/cancérogénicité

Des études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* ont été menées sur le nouveau composant lipidique SM-102 du vaccin. Les résultats suggèrent que le potentiel génotoxique pour l'homme est très faible. Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée.

Toxicité sur la reproduction

Dans une étude de toxicité sur le développement, 0,2 ml d'une formulation vaccinale contenant la même quantité d'ARNm (100 microgrammes) et d'autres ingrédients inclus dans une dose humaine de Spikevax (original) ont été administrés à des rates par voie intramusculaire à quatre reprises : 28 et 14 jours avant l'accouplement, et aux jours 1 et 13 de la gestation. Des réponses anticorps contre le SARS-CoV-2 étaient présentes chez les mères avant accouplement et jusqu'à la fin de l'étude, au jour 21 de la lactation, ainsi que chez les fœtus et la progéniture. Aucun effet indésirable lié au vaccin n'a été rapporté sur la fertilité de la femelle, la gestation, le développement fœtal ou celui de la progéniture ou sur le développement postnatal. Il n'y a pas de données disponibles sur le transfert placentaire ou l'excrétion dans le lait maternel du vaccin Spikevax (original).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

SM-102 (heptadécane-9-yl 8-{{(2-hydroxyéthyl)[6-oxo-6-(undécyloxy)hexyl]amino} octanoate)

Cholestérol

1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)

1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3 méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG)

Trométamol

Chlorhydrate de trométamol

Acide acétique

Acétate de sodium trihydraté

Saccharose

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ni dilué.

6.3 Durée de conservation

Flacon multidose non ouvert [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable]

9 mois entre -50 °C et -15 °C.

Au cours de cette période de 9 mois, une fois sorti du congélateur, le flacon de vaccin non ouvert peut être conservé au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière, pendant 30 jours au maximum. Pendant cette période, il peut être transporté pendant une durée maximale de 12 heures à une température de 2 °C à 8 °C (voir rubrique 6.4).

La stabilité physicochimique des flacons de vaccin non ouverts a été démontrée pendant 12 mois entre -50 °C et -15 °C, **à condition qu'une fois décongelé et conservé à une température de 2 °C à 8 °C**, à l'abri de la lumière, **le flacon non ouvert soit utilisé dans les 14 jours maximum** (au lieu de 30 jours, en cas de conservation du produit entre -50 °C et -15 °C pendant 9 mois), sans toutefois dépasser une durée de conservation totale de 12 mois.

Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

Le flacon de vaccin non ouvert peut être conservé à une température comprise entre 8 °C et 25 °C pendant un maximum de 24 heures après son retrait du réfrigérateur.

Flacon multidose après prélèvement de la première dose [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable]

La stabilité physicochimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 19 heures entre 2 °C et 25 °C après prélèvement de la première dose (au cours de la période d'utilisation autorisée de 30 jours ou 14 jours, respectivement, entre 2 °C et 8 °C, y compris la période autorisée de 24 heures entre 8 °C et 25 °C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation du vaccin en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Flacon unidose non ouvert (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable)

9 mois entre -50 °C et -15 °C.

Au cours de cette période de 9 mois, une fois sortis du congélateur, les flacons unidoses de vaccin non ouvert peuvent être conservés au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière, pendant 30 jours au maximum. Pendant cette période, ils peuvent être transportés pendant une durée maximale de 12 heures à une température de 2 °C à 8 °C (voir rubrique 6.4).

La stabilité physicochimique des flacons unidose de vaccin non ouverts a été démontrée pendant 12 mois entre -50 °C et -15 °C, **à condition qu'une fois décongelé et conservé à une température de 2 °C à 8 °C**, à l'abri de la lumière, **le flacon unidose non ouvert soit utilisé dans les 14 jours maximum** (au lieu de 30 jours, en cas de conservation du produit entre -50 °C et -15 °C pendant 9 mois), sans toutefois dépasser une durée de conservation totale de 12 mois.

Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

Les flacons unidoses non ouverts peuvent être conservés à une température comprise entre 8 °C et 25 °C pendant un maximum de 24 heures après leur retrait du réfrigérateur.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

9 mois entre -50 °C et -15 °C.

Au cours de cette période de 9 mois, une fois sorties du congélateur, les seringues préremplies peuvent être conservées au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière, pendant 30 jours au maximum (voir rubrique 6.4).

La stabilité physicochimique des seringues préremplies non ouvertes a été démontrée pendant 12 mois entre -50 °C et -15 °C, **à condition qu'une fois décongelée et conservée à une température de 2 °C à 8 °C**, à l'abri de la lumière, **la seringue préremplie non ouverte soit utilisée dans les 14 jours maximum** (au lieu de 30 jours, en cas de conservation du produit entre -50 °C et -15 °C pendant 9 mois), sans toutefois dépasser une durée de conservation totale de 12 mois.

Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

Les seringues préremplies peuvent être conservées à une température comprise entre 8 °C et 25 °C pendant un maximum de 24 heures après leur retrait du réfrigérateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable (flacon multidose)

À conserver au congélateur entre -50 °C et -15 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après décongélation, voir la rubrique 6.3.

Pour les conditions de conservation des flacons multidoses après prélèvement de la première dose, voir la rubrique 6.3.

Transport des flacons multidoses décongelés à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C

Si le transport entre -50 °C et -15 °C n'est pas réalisable, les données disponibles sont favorables au transport d'un ou de plusieurs flacons décongelés à l'état liquide pendant maximum 12 heures entre 2 °C et 8 °C (au cours de la durée de conservation de 30 jours ou 14 jours, respectivement, entre 2 °C et 8 °C). Une fois décongelés et transportés à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C, les flacons ne doivent pas être recongelés et doivent être conservés entre 2 °C et 8 °C jusqu'à utilisation.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable (flacon unidose)

À conserver au congélateur entre -50 °C et -15 °C.

Conserver le flacon unidose dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après décongélation, voir la rubrique 6.3.

Transport des flacons unidoses décongelés à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C

Si le transport entre -50 °C et -15 °C n'est pas réalisable, les données disponibles sont favorables au transport d'un ou de plusieurs flacons décongelés à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C (au cours de la durée de conservation de 30 jours ou 14 jours, respectivement, entre 2 °C et 8 °C). Une fois décongelés et transportés à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C, les flacons unidoses ne doivent pas être recongelés et doivent être conservés entre 2 °C et 8 °C jusqu'à utilisation.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

À conserver au congélateur entre -50 °C et -15 °C.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après décongélation, voir la rubrique 6.3.

Transport des seringues préremplies décongelées à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C

Si le transport entre -50 °C et -15 °C n'est pas réalisable, les données disponibles sont favorables au transport d'une ou de plusieurs seringues décongelées à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C (au cours de la durée de conservation de 30 jours ou 14 jours, respectivement, entre 2 °C et 8 °C). Une fois décongelées et transportées à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C, les seringues préremplies ne doivent pas être recongelées et doivent être conservées entre 2 °C et 8 °C jusqu'à utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable (flacon multidose)

Dispersion de 2,5 ml ou 5 ml dans un flacon multidose (verre de type 1 ou verre de type équivalent au type 1 ou en polymère cyclo-oléfine avec revêtement barrière intérieur) avec un bouchon (caoutchouc chlorobutyle) et une capsule en plastique bleu amovible avec opercule (aluminium).

Présentations :

10 flacons multidoses. Chaque flacon contient 2,5 ml.

10 flacons multidoses. Chaque flacon contient 5 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable (flacon unidose)

Dispersion de 0,5 ml dans un flacon unidose (verre de type 1 ou verre de type équivalent) avec un bouchon (caoutchouc chlorobutyle) et une capsule en plastique bleu amovible avec opercule (aluminium).

Présentation : 10 flacons unidoses. Chaque flacon contient 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

Dispersion de 0,5 ml dans une seringue préremplie (polymère d'oléfine cyclique) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle enrobé) et d'un protège-embout (caoutchouc bromobutyle, sans aiguille).

La seringue préremplie est emballée dans 5 blisters transparents contenant 2 seringues préremplies chacun.

Présentation : 10 seringues préremplies. Chaque seringue préremplie contient 0,5 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le vaccin doit être préparé et administré par un professionnel de santé qualifié en respectant les règles d'asepsie afin de maintenir la stérilité de la dispersion.

Conserver les flacons et les seringues préremplies au congélateur entre -50 °C et -15 °C.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable (flacon multidose)

Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Ne pas agiter ni diluer. Tourner délicatement le flacon après la décongélation et avant chaque prélèvement.

Vérifier que le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Si le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax 0,1 mg/ml ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consulter le résumé des caractéristiques de cette formulation.

De préférence, percez le bouchon chaque fois à un endroit différent. Ne pas percer le flacon plus de 20 fois.

Un sur-remplissage est inclus dans chaque flacon multidose pour garantir que 5 ou 10 doses de 0,5 ml ou 10 ou 20 doses de 0,25 ml puissent être administrées, selon la taille du flacon.

Avant utilisation, décongeler chaque flacon multidose en suivant les instructions ci-dessous (tableau 6). Après décongélation au réfrigérateur, laisser le flacon reposer à température ambiante pendant 15 minutes avant l'administration.

Tableau 6. Instructions de décongélation pour les flacons multidoses avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (dans un réfrigérateur)	Durée de la décongélation	Température de décongélation (à température ambiante)	Durée de la décongélation
Flacon multidose	2 – 8 °C	2 heures et 30 minutes	15 °C – 25 °C	1 heure

Après décongélation

Flacon intact

Durées maximales

- 30 jours
Réfrigérateur dans les 9 mois de la période de conservation
2° à 8°C
- 24 heures
Conservation au frais jusqu'à température ambiante
8° à 25°C
- 14 jours
Réfrigérateur dans les 12 mois de la période de conservation
2° à 8°C
- 24 heures
Conservation au frais jusqu'à température ambiante
8° à 25°C



Une fois que la première dose a été prélevée

Durée maximale

19 heures
Réfrigérateur ou température ambiante

Le flacon doit être conservé entre 2° et 25°C. Noter la date et l'heure de mise au rebut sur l'étiquette du flacon.
Une fois perforé, le flacon doit être jeté après 19 heures.



Prélever chaque dose du flacon à l'aide de nouvelles aiguilles et seringues stériles pour chaque injection, afin de prévenir toute transmission d'agent infectieux d'une personne à une autre.
La dose dans la seringue doit être utilisée immédiatement.

Une fois que le flacon a été percé pour prélever la première dose, le vaccin doit être utilisé immédiatement et jeté après 19 heures.

Tout vaccin inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Ne JAMAIS recongeler un vaccin décongelé

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable (flacon unidose)

Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Ne pas agiter ni diluer. Tourner délicatement le flacon après la décongélation et avant le prélèvement.

Vérifier que le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Si le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consulter le résumé des caractéristiques du produit pour cette formulation.

Avant utilisation, décongeler chaque flacon unidose avant utilisation en suivant les instructions ci-dessous. Chaque flacon unidose ou le carton contenant 10 flacons unidose peut être décongelé au réfrigérateur ou à température ambiante (tableau 7).

Tableau 7. Instructions de décongélation des flacons unidoses et boîtes en carton avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (au réfrigérateur)	Durée de la décongélation	Température de décongélation (à température ambiante)	Durée de la décongélation
Flacon unidoses	2 °C à 8 °C	45 minutes	15 °C à 25 °C	15 minutes
Boîte en carton	2 °C à 8 °C	1 heure 45 minutes	15 °C à 25 °C	45 minutes

Si les flacons sont décongelés à une température comprise entre 2 et 8 °C, il convient de les laisser à température ambiante (15 °C à 25 °C) pendant 15 minutes environ avant administration.

Administration

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire, de préférence au niveau du muscle deltoïde, dans le haut du bras. Ne pas administrer ce vaccin par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique.

Flacons multidoses

Administration

Tourner délicatement après la décongélation et avant chaque prélèvement.
Le vaccin est prêt à l'emploi une fois décongelé. **Ne pas secouer, ni diluer.**

Avant l'injection, vérifiez chaque dose afin de :

Vérifier que le liquide est **blanc à blanc cassé**, à la fois dans le flacon et dans la seringue

Vérifier le volume dans la seringue

Le vaccin peut contenir des particules blanches ou translucides inhérentes au produit.

Si la dose n'est pas correcte, ou en présence d'une coloration anormale ou d'autres particules, ne pas administrer le vaccin.



Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

Ne pas agiter ni diluer le contenu de la seringue préremplie.

Chaque seringue préremplie est destinée à un usage unique exclusivement. Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Une (1) dose de 0,5 ml peut être administrée à partir de chaque seringue préremplie.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 est présenté en seringue préremplie à dose unitaire (sans aiguille) contenant 0,5 ml (25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes d'imélasoméran) d'ARNm et doit être décongelé avant administration.

Avant utilisation, décongeler chaque seringue préremplie en suivant les instructions ci-dessous. Les seringues peuvent être décongelées dans les emballages blister (chaque blister contenant 2 seringues préremplies) ou directement dans la boîte en carton, soit au réfrigérateur, soit à température ambiante (tableau 8). Après décongélation au réfrigérateur, laisser la seringue reposer à température ambiante pendant 15 minutes avant l'administration.

Tableau 8. Instructions de décongélation de Spikevax Original/Omicron BA.1 en seringues préremplies et boîtes en carton avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (au réfrigérateur, en °C)	Durée de la décongélation (en minutes)	Température de décongélation (à température ambiante, en °C)	Durée de la décongélation (en minutes)
Seringue préremplie dans l'emballage blister	2 – 8	55	15 °C à 25 °C	45
Boîte en carton	2 – 8	155	15 °C à 25 °C	140

Vérifier que le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Si le nom du produit est Spikevax 50 microgrammes ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consulter le résumé des caractéristiques de cette formulation.

Instructions de manipulation de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, seringues préremplies

- Laisser reposer chaque seringue préremplie à température ambiante (15 °C à 25 °C) pendant 15 minutes avant l'administration.
- Ne pas agiter.
- La seringue préremplie doit être inspectée visuellement pour identifier toute particule et toute coloration anormale avant l'administration.
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 est une dispersion blanche à blanc cassé qui peut contenir des particules blanches ou translucides liées au produit. Ne pas administrer si le vaccin présente une coloration anormale ou contient d'autres particules.
- Les aiguilles ne sont pas incluses dans les boîtes de seringues préremplies.
- Utiliser une aiguille stérile de taille appropriée pour une injection intramusculaire (21 gauges ou plus fine).
- Tenir la seringue à la verticale, pointée vers le haut, et retirer le capuchon en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que le capuchon se détache. Retirer le capuchon dans un mouvement lent et continu. Éviter de tirer sur le capuchon en le tournant.
- Fixer l'aiguille en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée à la seringue.
- Retirer le capuchon de l'aiguille lorsque vous êtes prêt(e) pour l'administration.
- Administrer la dose entière par voie intramusculaire.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
C/ Julián Camarillo n° 31
28037 Madrid
Espagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1507/004
EU/1/20/1507/005
EU/1/20/1507/007
EU/1/20/1507/008

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 6 janvier 2021
Date du dernier renouvellement : 3 octobre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

Vaccin à ARNm contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tableau 1. Composition qualitative et quantitative de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 par dosage et type de récipient

Dosage	Récipient	Dose(s)	Composition par dose
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable	Flacon multidose de 2,5 ml (capsule amovible bleue)	5 doses de 0,5 ml chacune ou 10 dose de 0,25 ml chacune	Une dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes de davésoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques) Une dose (0,25 ml) contient 12,5 microgrammes d'élasoméran et 12,5 microgrammes de davésoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques)
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable	Flacon unidose de 0,5 ml (capsule amovible bleue)	1 dose de 0,5 ml Réservé à un usage unique	Une dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes de davésoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié)

Dosage	Réceptif	Dose(s)	Composition par dose
			contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques)
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie	Seringue préremplie	1 dose de 0,5 ml Réservé à un usage unique	Une dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes de davésoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques)

L'élasoméran est un ARN messager (ARNm) simple brin, à coiffe en 5', produit par transcription sans cellule *in vitro* à partir des matrices d'ADN correspondantes, codant la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2 (original).

Le davésoméran est un ARN messager simple brin, à coiffe en 5', produit par transcription sans cellule *in vitro* à partir des matrices d'ADN correspondantes, codant la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5). Les protéines S des lignées de variants SARS-CoV-2 Omicron BA.4 et BA.5 sont identiques.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion injectable

Dispersion blanche à blanc cassé (pH : 7,0 – 8,0).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 6 mois et plus (voir les rubriques 4.2 et 5.1).

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Tableau 2. Posologie de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Âge(s)	Posologie	Recommandations supplémentaires
Enfants de 6 mois à 4 ans, sans vaccination antérieure et sans antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2	Deux doses de 0,25 ml chacune, administrées par voie intramusculaire*	Administrer la seconde dose 28 jours après la première dose (voir rubriques 4.4 et 5.1). Si un enfant a déjà reçu une dose de Spikevax, une dose de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 doit être administrée pour terminer la série de deux doses.
Enfants de 6 mois à 4 ans, avec vaccination antérieure ou antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.
Enfants de 5 ans à 11 ans, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	
Personnes de 12 ans et plus, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,5 ml, administrée par voie intramusculaire	
Personnes de 65 ans et plus	Une dose de 0,5 ml, administrée par voie intramusculaire	Une dose supplémentaire peut être administrée au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

* Ne pas utiliser de flacon unidose ou de seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 ml.

Tableau 3. Posologie de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pour les personnes immunodéprimées

Âge(s)	Posologie	Recommandations supplémentaires
Enfants immunodéprimés de 6 mois à 4 ans, sans vaccination antérieure	Deux doses de 0,25 ml, administrées par voie intramusculaire*	Une troisième dose peut être administrée aux enfants sévèrement immunodéprimés au moins 28 jours après la deuxième dose.
Enfants immunodéprimés de 6 mois à 4 ans, avec vaccination antérieure	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	Une ou des doses supplémentaires adaptées à l'âge peuvent être administrées aux personnes sévèrement immunodéprimées au

Âge(s)	Posologie	Recommandations supplémentaires
Enfants immunodéprimés de 5 ans à 11 ans, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	moins 2 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19 à la discrétion du professionnel de santé, en tenant compte le tableau clinique de la personne.
Personnes immunodéprimées de 12 ans et plus, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,5 ml, administrée par voie intramusculaire	

* Ne pas utiliser de flacon unidose ou de seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 ml.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 chez les enfants âgés de moins de 6 mois n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Population âgée

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les individus âgés de ≥ 65 ans.

Mode d'administration

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Le site privilégié est le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

Ne pas administrer ce vaccin par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

Le vaccin ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins ou médicaments dans la même seringue.

Pour les précautions à prendre avant l'administration du vaccin, voir la rubrique 4.4.

Pour les instructions concernant la décongélation, la manipulation et l'élimination du vaccin, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés chez les sujets ayant reçu Spikevax (original). Il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné au cas où une réaction anaphylactique surviendrait suite à l'administration du vaccin.

Une surveillance étroite d'au moins 15 minutes est recommandée après la vaccination. Les doses suivantes de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ne doivent pas être administrées aux sujets ayant présenté une réaction anaphylactique après une dose précédente de Spikevax (original).

Myocardite et péricardite

Il existe un risque accru de myocardite et de péricardite après vaccination par Spikevax.

Ces pathologies peuvent se développer en l'espace de quelques jours seulement après la vaccination, et sont survenues principalement dans les 14 jours. Elles ont été observées plus souvent chez des jeunes hommes et plus souvent après la seconde dose qu'après la première dose (voir rubrique 4.8).

Les données disponibles indiquent un rétablissement dans la majorité des cas. Certains cas ont nécessité un traitement en soins intensifs et des décès ont été observés.

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de myocardite et de péricardite. Les sujets vaccinés doivent être informés qu'ils doivent immédiatement consulter un médecin s'ils développent des symptômes révélateurs d'une myocardite ou d'une péricardite, tels que des douleurs thoraciques (aiguës et persistantes), un essoufflement ou des palpitations après la vaccination.

Les professionnels de santé doivent prendre connaissance des directives et/ou consulter des spécialistes pour diagnostiquer et traiter cette affection.

Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, notamment un malaise vasovagal (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress peuvent survenir suite à la vaccination, reflétant une réaction psychogène à l'injection via l'aiguille. Il est important que des précautions soient prises en vue d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Maladie concomitante

La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une affection fébrile aiguë sévère ou une infection aiguë. La présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre peu élevée ne doit pas retarder la vaccination.

Thrombopénie et troubles de la coagulation

Comme pour les autres injections par voie intramusculaire, le vaccin doit être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombopénie ou tout autre trouble de la coagulation (tel que l'hémophilie), en raison du risque de survenue d'un saignement ou d'une ecchymose après l'administration intramusculaire à ces personnes.

Poussées de syndrome de fuite capillaire

Quelques cas de poussées de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été rapportés dans les premiers jours suivant la vaccination par Spikevax (original). Les professionnels de santé doivent être conscients des signes et symptômes du SFC pour reconnaître et traiter rapidement la maladie. Chez les personnes ayant des antécédents médicaux de SFC, la planification de la vaccination doit être réalisée en collaboration avec des experts médicaux appropriés.

Durée de la protection

La durée de la protection conférée par le vaccin n'est pas établie et est toujours en cours d'évaluation dans les études cliniques.

Limites de l'efficacité du vaccin

Comme avec tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées avec Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ne soient pas toutes protégées.

Excipients à effet notoire

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Spikevax (y compris les formulations contre les variants) peut être administré de manière concomitante avec les vaccins antigrippaux (standard et haute dose) et le vaccin sous-unitaire contre le zona (herpès zoster).

Différents sites d'injection doivent être utilisés pour les différents vaccins injectables.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pendant la grossesse.

Cependant, un grand nombre de données observationnelles chez les femmes enceintes vaccinées par Spikevax (original) au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse n'a pas mis en évidence de conséquences néfastes pour la grossesse. Bien que les données sur l'issue des grossesses après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse-couche n'a été observée. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise-bas ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Étant donné que les différences entre les produits se limitent à la séquence de la protéine Spike et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative en termes de réactogénicité, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pendant l'allaitement.

Cependant, aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à Spikevax de la femme qui allaite est négligeable. Les données observationnelles chez les femmes ayant allaité après la vaccination par Spikevax (original) n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, certains des effets mentionnés à la rubrique 4.8 peuvent temporairement affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Adultes

La sécurité de Spikevax (original) a été évaluée au cours d'une étude clinique de phase 3, randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en cours, menée aux États-Unis et impliquant 30 351 participants âgés de 18 ans et plus, ayant reçu au moins une dose de Spikevax (original) (n = 15 185) ou de placebo (n = 15 166) (NCT04470427). Au moment de la vaccination, l'âge moyen de la population était de 52 ans (extrêmes : 18 à 95) ; 22 831 (75,2 %) des participants avaient entre 18 et 64 ans et 7 520 (24,8 %) des participants avaient 65 ans et plus.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la douleur au site d'injection (92 %), la fatigue (70 %), les céphalées (64,7 %), la myalgie (61,5 %), l'arthralgie (46,4 %), les frissons (45,4 %), les nausées/vomissements (23 %), l'œdème/la sensibilité axillaire (19,8 %), la fièvre (15,5 %), un gonflement au site d'injection (14,7 %) et la rougeur (10 %). Les effets indésirables étaient habituellement d'intensité légère ou modérée et ont été résolus en quelques jours après la vaccination. Une moindre fréquence de la réactogénicité a été observée chez les sujets les plus âgés.

Globalement, une incidence plus élevée de certains effets indésirables a été observée dans les groupes d'âge plus jeunes : l'incidence d'œdème/sensibilité axillaire, de fatigue, de céphalées, de myalgie, d'arthralgie, de frissons, de nausées/vomissements et de fièvre était plus élevée chez les adultes âgés de 18 à < 65 ans par rapport à ceux âgés de 65 ans et plus. Les réactions indésirables locales et systémiques ont été plus fréquemment rapportées après la dose 2 qu'après la dose 1.

Adolescents âgés de 12 à 17 ans

Les données de sécurité de Spikevax (original) chez les adolescents ont été collectées au cours d'une étude clinique de phase 2/3, randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en plusieurs parties et en cours, menée aux États-Unis. La première partie de l'étude a impliqué 3 726 participants âgés de 12 à 17 ans, ayant reçu au moins une dose de Spikevax (original) (n = 2 486) ou de placebo (n = 1 240) (NCT04649151). Les données démographiques étaient similaires entre les participants qui ont reçu Spikevax (original) et ceux qui ont reçu le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans étaient la douleur au site d'injection (97 %), les céphalées (78 %), la fatigue (75 %), la myalgie (54 %), les frissons (49 %), l'œdème/la sensibilité axillaire (35 %), l'arthralgie (35 %), les nausées/vomissements (29 %), le gonflement au site d'injection (28 %), l'érythème au site d'injection (26 %) et la fièvre (14 %).

Cette étude a transitionné vers une étude de phase 2/3 en ouvert, dans laquelle 1 346 participants âgés de 12 à 17 ans ont reçu une dose de rappel de Spikevax au moins 5 mois après la deuxième dose du schéma de primovaccination. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié dans la partie en ouvert de l'étude.

Enfants de 6 ans à 11 ans

Les données de sécurité de Spikevax (original) chez les enfants ont été collectées au cours d'une étude clinique de phase 2/3 en deux parties, randomisée, avec observateur en aveugle, en cours, menée aux États-Unis et au Canada (NCT04796896). La partie 1, phase en ouvert de l'étude visant à évaluer la sécurité, la dose à sélectionner et l'immunogénicité, comprenait 380 participants âgés de 6 ans à 11 ans ayant reçu au moins 1 dose (0,25 ml) de Spikevax (original). La partie 2, phase contrôlée contre placebo visant à évaluer la sécurité, comprenait 4 016 participants âgés de 6 ans à 11 ans ayant reçu au moins une dose (0,25 ml) de Spikevax (original) (n = 3 012) ou de placebo (n = 1 004). Aucun des participants de la partie 1 n'a participé à la partie 2. Les caractéristiques démographiques étaient similaires entre les participants ayant reçu Spikevax (original) et ceux ayant reçu le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les participants âgés de 6 ans à 11 ans après la primovaccination (dans la partie 2) étaient la douleur au site d'injection (98,4 %), la fatigue (73,1 %), les céphalées (62,1 %), la myalgie (35,3 %), les frissons (34,6 %), les nausées/vomissements (29,3 %),

l'œdème/la sensibilité axillaire (27,0 %), la fièvre (25,7 %), l'érythème au site d'injection (24,0 %), le gonflement au site d'injection (22,3 %) et l'arthralgie (21,3 %).

Le protocole de l'étude a été modifié de manière à inclure une phase avec administration d'une dose de rappel en ouvert, impliquant 1 294 participants âgés de 6 à 11 ans qui ont reçu une dose de rappel de Spikevax au moins 6 mois après la deuxième dose du schéma de primovaccination. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié dans la partie en ouvert de l'étude.

Enfants âgés de 6 mois à 5 ans

Une étude de phase 2/3, randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en cours, évaluant la sécurité, la tolérance, la réactogénicité et l'efficacité de Spikevax (original) a été menée aux États-Unis et au Canada. Cette étude impliquait 10 390 participants âgés de 6 mois à 11 ans qui ont reçu au moins une dose de Spikevax (n = 7 798) ou un placebo (n = 2 592).

L'étude a inclus des enfants dans 3 groupes d'âge : de 6 ans à 11 ans, de 2 ans à 5 ans et de 6 mois à 23 mois. Cette étude pédiatrique impliquait 6 388 participants âgés de 6 mois à 5 ans qui ont reçu au moins une dose de Spikevax (original) (n = 4 791) ou de placebo (n = 1 597). Les caractéristiques démographiques étaient similaires parmi les participants ayant reçu Spikevax (original) et ceux ayant reçu un placebo.

Dans cette étude clinique, les effets indésirables chez les participants âgés de 6 mois à 23 mois après l'administration de la primovaccination étaient l'irritabilité/les pleurs (81,5 %), la douleur au site d'injection (56,2 %), la somnolence (51,1 %), la perte d'appétit (45,7 %), la fièvre (21,8 %), le gonflement au site d'injection (18,4 %), l'érythème au site d'injection (17,9 %) et le gonflement/la sensibilité axillaire (12,2 %).

Les effets indésirables chez les participants âgés de 24 à 36 mois après l'administration de la primovaccination étaient la douleur au site d'injection (76,8 %), l'irritabilité/les pleurs (71,0 %), la somnolence (49,7 %), la perte d'appétit (42,4 %), la fièvre (26,1 %), l'érythème au site d'injection (17,9 %), le gonflement au site d'injection (15,7 %) et le gonflement/la sensibilité axillaire (11,5 %). Les effets indésirables chez les participants âgés de 37 mois à 5 ans après l'administration de la primovaccination étaient la douleur au site d'injection (83,8 %), la fatigue (61,9 %), les maux de tête (22,9 %), la myalgie (22,1 %), la fièvre (20,9 %), les frissons (16,8 %), les nausées/vomissements (15,2 %), le gonflement/la sensibilité axillaire (14,3 %), l'arthralgie (12,8 %), l'érythème au site d'injection (9,5 %) et le gonflement au site d'injection (8,2 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le profil de sécurité présenté ci-dessous est fondé sur les données générées dans plusieurs études cliniques contrôlées contre placebo :

- 30 351 adultes âgés de ≥ 18 ans
- 3 726 adolescents âgés de 12 à 17 ans
- 4 002 enfants âgés de 6 à 11 ans
- 6 388 enfants âgés de 6 mois à 5 ans
- et l'expérience post-commercialisation.

Les effets indésirables signalés sont énumérés selon les conventions de fréquences suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10 000$, $< 1/1 000$)

Très rare ($< 1/10 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité (tableau 4).

Tableau 4. Effets indésirables observés dans les études cliniques de Spikevax (original) et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les enfants et les personnes âgées de 6 mois et plus

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Lymphadénopathie*
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Anaphylaxie Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Appétit diminué†
Affections psychiatriques	Très fréquent	Irritabilité/pleurs†
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées Somnolence†
	Peu fréquent	Vertiges
	Rare	Paralysie faciale périphérique aiguë‡ Hypoesthésie Paresthésie
Affections cardiaques	Très rare	Myocardite Péricardite
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées/vomissements
	Fréquent	Diarrhée
	Peu fréquent	Douleur abdominale§
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée
	Peu fréquent	Urticaire¶
	Indéterminée	Érythème polymorphe Urticaire mécanique Urticaire chronique
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgie Arthralgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Indéterminée	Saignements menstruels abondants#
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur au site d'injection Fatigue Frissons Fièvre Gonflement au site d'injection Érythème au site d'injection
	Fréquent	Urticaire au site d'injection Démangeaison au site d'injection Réaction retardée au site d'injection♣
	Peu fréquent	Prurit au site d'injection
	Rare	Gonflement du visage♥
	Indéterminée	Gonflement important d'un membre ayant reçu la dose de vaccin

* La lymphadénopathie a été enregistrée en tant que lymphadénopathie axillaire du même côté que le site d'injection. D'autres ganglions lymphatiques (par exemple, cervicaux, supraclaviculaires) ont été affectés dans certains cas.

† Observés dans la population pédiatrique (patients âgés de 6 mois à 5 ans).

‡ Tout au long de la période de suivi de la sécurité, une paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie faciale de Bell) a été signalée par trois participants du groupe recevant Spikevax (original) et par un participant recevant le placebo. Chez les participants du groupe recevant le vaccin, cet effet est survenu à 22 jours, 28 jours et 32 jours après la deuxième dose.

§ Des douleurs abdominales ont été observées dans la population pédiatrique (6 à 11 ans) : 0,2 % dans le groupe Spikevax (original) et 0 % dans le groupe placebo.

¶ Des cas d'urticaire d'apparition rapide (dans les jours suivant la vaccination) ou retardée (jusqu'à environ deux semaines après la vaccination) ont été observés.

La plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire.

♣ Le délai médian de survenue était de 9 jours après la première injection et de 11 jours après la deuxième injection. La durée médiane était de 4 jours après la première injection, et de 4 jours après la deuxième injection.

♥ Deux événements indésirables graves de gonflement du visage ont été observés chez des personnes vaccinées présentant des antécédents d'injection d'agents de comblement cosmétiques. La survenue du gonflement a été signalée au jour 1 et au jour 3 après la vaccination, respectivement.

Le profil de réactogénicité et de sécurité chez 343 sujets ayant reçu Spikevax (original) qui étaient séropositifs au SARS-CoV-2 à la référence était comparable à celui des sujets séronégatifs au SARS-CoV-2 à la référence.

Adultes (dose de rappel)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax (original) sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée contre placebo, de confirmation de dose, menée avec des participants de 18 ans et plus (NCT04405076). Dans cette étude, 198 participants ont reçu deux doses (0,5 ml, 100 microgrammes à 1 mois d'intervalle) du schéma de primovaccination Spikevax (original). Dans une phase en ouvert de cette étude, 167 de ces participants ont reçu une dose de rappel unique (0,25 ml, 50 microgrammes) au moins 6 mois après avoir reçu la deuxième dose de la primovaccination. Les effets indésirables apparus pour la dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) sont similaires à ceux observés après la deuxième dose de la primovaccination.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (dose de rappel)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité des doses de rappel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2/3 menée avec des participants de 18 ans et plus (mRNA-1273-P205). Dans cette étude, 437 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 microgrammes et 377 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax (original) 50 microgrammes.

Le profil de réactogénicité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 était similaire à celui de la dose de rappel de Spikevax (original) administré en deuxième dose de rappel. La fréquence des effets indésirables observés après vaccination par Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 était également similaire à inférieure à celle observée après une première dose de rappel de Spikevax (original) (50 microgrammes) et à celle observée après la deuxième dose du schéma de primovaccination de Spikevax (original) (100 microgrammes). Le profil de sécurité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (durée médiane du suivi : 113 jours) était similaire à celui de Spikevax (original) (durée médiane du suivi: 127 jours).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (dose de rappel)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité des doses de rappel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2/3 en ouvert menée chez des participants de 18 ans et plus (mRNA-1273-P205). Dans cette étude, 511 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes) et 376 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax (original) (50 microgrammes).

Le profil de réactogénicité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 était similaire à celui de la dose de rappel de Spikevax (original) administrée en deuxième dose de rappel.

Spikevax (original) chez les receveurs d'une greffe d'organe solide

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de Spikevax (original) ont été évaluées dans une étude ouverte de phase 3b, en deux parties, chez des adultes ayant bénéficié d'une greffe d'organe solide (GOS), y compris des greffes de rein et de foie (mRNA-1273-P304). Une dose de 100 microgrammes (0,5 ml) a été administrée, correspondant à la dose autorisée au moment où l'étude a été menée.

Dans la partie A, 128 bénéficiaires d'une GOS ont reçu une troisième dose de Spikevax (original). Dans la partie B, 159 bénéficiaires d'une GOS ont reçu une dose de rappel au moins 4 mois après la dernière dose (quatrième dose pour les vaccins à ARNm et troisième dose pour les vaccins non à ARNm).

La réactogénicité correspondait au profil connu de Spikevax (original). Il n'y a pas eu de résultats inattendus en termes de sécurité.

Description de certains effets indésirables

Myocardite

Le risque accru de myocardite après vaccination par Spikevax (original) est plus élevé chez les hommes jeunes (voir rubrique 4.4).

L'excès de risque chez les hommes jeunes après la seconde dose de Spikevax (original) a été évalué dans le cadre de deux grandes études pharmaco-épidémiologiques européennes. Une étude a montré qu'au cours d'une période de 7 jours suivant la seconde dose, on comptait environ 1,316 (IC à 95 % : 1,299, 1,333) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 12 à 29 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées. Dans une autre étude, sur une période de 28 jours suivant la seconde dose, on comptait 1,88 cas supplémentaire de myocardite (IC à 95 % : 0,956, 2,804) chez les hommes âgés de 16 à 24 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#) et indiquent le numéro du lot si disponible.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, une surveillance des fonctions vitales et un éventuel traitement symptomatique sont recommandés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, vaccins contre la COVID-19, code ATC : J07BN01

Mécanisme d'action

Spikevax (élasoméran) et Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (élasoméran/imélasoméran) contiennent tous deux un ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. L'ARNm code la protéine Spike de pleine longueur du SARS-CoV-2, modifiée par 2 substitutions de proline dans le domaine de répétition d'heptades 1 (S-2P) pour stabiliser la protéine Spike dans sa conformation de préfusion. Après injection par voie intramusculaire, les cellules au site d'injection et les ganglions lymphatiques drainants intègrent les nanoparticules lipidiques et délivrent efficacement la séquence d'ARNm dans les cellules pour la traduction en protéine virale. L'ARNm produit n'entre pas dans le noyau cellulaire ou n'interagit pas avec le génome, il est non répliquatif, et est exprimé de façon transitoire principalement par les cellules dendritiques et les macrophages du sinus sous-capsulaire. La protéine Spike de la membrane du Sars-CoV-2 exprimée est alors reconnue par les cellules immunitaires comme un antigène étranger. Cela induit une réponse immunitaire en lymphocytes T et en lymphocytes B pour générer des anticorps neutralisants pouvant contribuer à la protection contre la COVID-19. L'ARNm modifié par un nucléoside dans Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

(élasoméran/davésoméran) est formulé dans des particules lipidiques, qui permettent l'administration de l'ARNm modifié par un nucléoside dans les cellules hôtes pour permettre l'expression de l'antigène du SARS-CoV-2 S. Le vaccin provoque une réponse immunitaire à l'antigène S, qui protège contre la COVID-19.

Efficacité clinique

Immunogénicité chez les participants âgés de 18 ans et plus – après une dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (0,5 ml, 25 microgrammes/25 microgrammes)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2/3 en ouvert menée chez des participants âgés de 18 ans et plus (mRNA-1273-P205). Dans cette étude, 511 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 50 microgrammes et 376 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax (original) 50 microgrammes.

La partie H de l'étude P205 a évalué la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 administré en deuxième dose de rappel chez des adultes ayant précédemment reçu 2 doses de Spikevax (original) (100 microgrammes) en primovaccination et une première dose de rappel de Spikevax (original) (50 microgrammes). Dans la partie F de l'étude P205, les participants ont reçu Spikevax (original) (50 microgrammes) en deuxième dose de rappel ; le groupe G a servi de groupe comparatif (recrutement non contemporain) pour le groupe Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

Dans cette étude, l'analyse principale d'immunogénicité est basée sur le groupe de participants sans antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 à l'inclusion (avant la dose de rappel). Dans l'analyse principale, les moyennes géométriques observées des titres (MGT) des anticorps neutralisants (IC à 95 %) étaient de 87,9 (72,2 ; 107,1) et passaient à 2 324,6 (1 921,2 ; 2 812,7) 28 jours après la dose de rappel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Au jour 29, le RMG pour la dose de rappel Spikevax Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes) comparé à la dose de rappel Spikevax (original) 50 microgrammes était de 6,29 (5,27 ; 7,51), remplissant le critère prédéfini de supériorité (limite inférieure de l'IC > 1).

La MGT estimée des anticorps neutralisants contre Omicron, BA.4-5 ajustée en fonction des titres avant dose de rappel et groupe d'âge était de 2 747,3 (2 399,5 ; 3 145,9) et 436,7 (389,1 ; 490,0) 28 jours après l'administration de la dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 et Spikevax (original), respectivement, et le RMG (IC à 95 %) était de 6,29 (5,27 ; 7,51), remplissant le critère prédéfini de supériorité (limite inférieure de l'IC > 0,667).

Immunogénicité chez les adultes – après une dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 microgrammes/25 microgrammes)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2/3 en ouvert menée chez des participants âgés de 18 ans et plus (mRNA-1273-P205). Dans cette étude, 437 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 microgrammes et 377 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax (original) 50 microgrammes.

La partie G de l'étude P205 a évalué la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 administré en deuxième dose de rappel chez des adultes ayant précédemment reçu 2 doses de Spikevax (original) (100 microgrammes) dans le cadre du schéma de primovaccination et une dose de rappel de Spikevax (original) (50 microgrammes) au moins 3 mois avant leur inclusion. Dans la partie F de l'étude P205, les participants ont reçu Spikevax bivalent original (50 microgrammes) en deuxième dose de rappel ; le groupe G a servi de groupe de comparaison non contemporain par rapport au groupe Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

Dans cette étude, l'analyse primaire d'immunogénicité est basée sur le groupe immunogénicité primaire, comprenant des participants sans signe d'infection par le SARS-CoV-2 à l'inclusion (avant la dose de rappel). Dans l'analyse primaire, les moyennes géométriques estimées des titres (MGT) des

anticorps neutralisants et l'IC à 95 % correspondant étaient respectivement de 6 422,3 (5 990,1 ; 6 885,7) et 5 286,6 (4 887,1 ; 5 718,9) 28 jours après les doses de rappel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 et Spikevax (original). Ces MGT correspondent au rapport entre la réponse de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 et celle de Spikevax (original) contre la souche de SARS-CoV-2 ancestrale (D614G). La MGT (IC à 97,5 %) était de 1,22 (1,08 ; 1,37), remplissant ainsi le critère prédéfini de non-infériorité (limite inférieure de l'IC à 97,5 % $\geq 0,67$).

La MGT estimée des anticorps neutralisants contre Omicron, BA.1 au jour 29 était de 2 479,9 (2 264,5 ; 2 715,8) et 1 421,2 (1 283,0 ; 1 574,4) respectivement dans les groupes de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 et Spikevax (original), et le RMG (IC à 97,5 %) était de 1,75 (1,49 ; 2,04), remplissant le critère prédéfini de supériorité (limite inférieure de l'IC > 1).

Persistance des anticorps contre la COVID-19 trois mois après l'administration de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Les participants de la partie G de l'étude P205 étaient séquentiellement inclus pour recevoir 50 microgrammes de Spikevax (original) (n = 376) ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n = 437) en deuxième dose de rappel. Chez les participants sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 avant cette dose de rappel, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 a entraîné des titres d'anticorps neutralisants contre le variant Omicron-BA.1 (MGT observée) significativement supérieurs (964,4 [834,4, 1 114,7]) à ceux mesurés avec Spikevax (original) (624,2 [533,1, 730,9]), et des titres d'anticorps neutralisants similaires entre les vaccins de rappel contre la souche SARS-CoV-2 ancestrale à trois mois.

Efficacité clinique chez les adultes

L'étude chez l'adulte était une étude clinique de phase 3 randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle (NCT04470427), qui a exclu les sujets immunodéprimés ou ayant reçu des immunosuppresseurs dans les 6 mois, ainsi que les femmes enceintes ou les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2. Les participants atteints d'une infection stable par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) n'ont pas été exclus. Les vaccins contre la grippe pouvaient être administrés 14 jours avant ou 14 jours après l'une des doses de Spikevax (original). Les participants devaient également observer un intervalle minimal de 3 mois après réception de produits sanguins/plasmatiques ou d'immunoglobulines avant l'entrée dans l'étude afin de pouvoir recevoir Spikevax (original) ou le placebo.

Au total, 30 351 sujets ont été suivis pendant une durée médiane de 92 jours (extrêmes : 1-122) pour la survenue de la COVID-19.

La population de l'analyse principale de l'efficacité (correspondant à la population per protocole ou PPS [Per Protocol Set]) comprenait 28 207 sujets ayant reçu soit Spikevax (original) (n = 14 134) soit le placebo (n = 14 073) et ayant un statut négatif vis-à-vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion. La population PPS comprenait 47,4 % de femmes, 52,6 % d'hommes, 79,5 % de Caucasiens, 9,7 % d'Afro-Américains, 4,6 % d'Asiatiques et 6,2 % d'autres origines. 19,7 % des participants ont été identifiés comme Hispaniques ou Latinos. L'âge médian des participants était de 53 ans (extrêmes : 18-94). La seconde dose (prévue au 29^e jour) pouvait être administrée dans un intervalle allant de -7 à +14 jours pour la population PPS. 98 % des sujets vaccinés ont reçu la seconde dose 25 à 35 jours après la première dose (ce qui correspond à une fenêtre de -3 à +7 jours par rapport aux 28 jours).

Les cas de COVID-19 ont été confirmés par réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) et par un Comité d'adjudication. L'efficacité vaccinale globale et par principaux groupes d'âge est présentée dans le tableau 5.

Tableau 5. Analyse de l'efficacité vaccinale : cas de COVID-19[#] confirmés quelle que soit la sévérité, survenus à partir de 14 jours après la 2^e dose – PPS

Groupe d'âge (ans)	Spikevax (original)			Placebo			% d'efficacité vaccinale (IC à 95 %)*
	Sujets N	Cas de COVID-19 n	Taux d'incidence de la COVID-19 pour 1 000 personnes-années	Sujets N	Cas de COVID-19 n	Taux d'incidence de la COVID-19 pour 1 000 personnes-années	
Global (≥ 18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3-96,8)**
18 à < 65	10 551	7	2,875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6, 97,9)
≥ 65	3 583	4	4,595	3 552	29	33,728	86,4 (61,4, 95,2)
≥ 65 à < 75	2 953	4	5,586	2 864	22	31,744	82,4 % (48,9, 93,9)
≥ 75	630	0	0	688	7	41,968	100 % (NE, 100)

[#] COVID-19 : cas de COVID-19 symptomatique nécessitant un résultat positif du test RT-PCR et au moins 2 symptômes systémiques ou 1 symptôme respiratoire. Cas survenus 14 jours après la 2^e dose.

* Efficacité vaccinale et intervalle de confiance (IC) à 95 % estimés à partir d'un modèle de risque proportionnel de Cox stratifié

** L'IC n'est pas ajusté pour la multiplicité. Des analyses statistiques ajustées ont été réalisées dans une analyse intermédiaire incluant moins de cas de COVID-19, non décrites ici.

Parmi tous les sujets de la population PPS, aucun cas de COVID-19 sévère n'a été rapporté dans le groupe vaccin alors que 30 cas ont été rapportés sur 185 sujets (16 %) dans le groupe placebo. Parmi les 30 participants ayant présenté une forme sévère, 9 ont été hospitalisés, dont 2 ont été admis en unités de soins intensifs. Pour la majorité des autres formes sévères de COVID-19, seul le critère de saturation en oxygène (SpO₂) pour une forme sévère (SpO₂ ≤ 93 % en air ambiant) était présent.

L'efficacité de Spikevax (original) dans la prévention de la COVID-19, avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 (déterminée par une sérologie et l'analyse d'un prélèvement nasopharyngé à l'inclusion) à partir de 14 jours après la deuxième dose était de 93,6 % (IC à 95 % : 88,6, 96,5).

En outre, les analyses par sous-groupe du critère d'évaluation principal de l'efficacité ont montré une efficacité vaccinale estimée similaire selon le sexe, l'origine ethnique, et chez les participants présentant des comorbidités associées à un risque élevé de COVID-19 sévère.

Immunogénicité chez les adultes – après la dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax (original) sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée contre placebo, de confirmation de dose, menée chez des participants de 18 ans et plus (NCT04405076). Dans cette étude, 198 participants ont reçu deux doses (0,5 ml, 100 microgrammes à 1 mois d'intervalle) du schéma de primovaccination Spikevax (original). Dans une phase en ouvert de cette étude, 149 de ces participants (population per protocole) ont reçu une seule dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) au moins 6 mois après avoir reçu la deuxième dose du schéma de primovaccination. Il a été montré qu'une seule dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) résultait en une augmentation de la moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants (GMFR [geometric mean fold rise]) d'un facteur 12,99 (IC à 95 % : 11,04, 15,29) entre avant la dose de rappel et 28 jours après la dose de rappel. La GMFR des titres d'anticorps neutralisants était d'un facteur 1,53 (IC à 95 % : 1,32, 1,77) en comparant la réponse 28 jours après la deuxième dose (primovaccination) et 28 jours après la dose de rappel.

Immunogénicité d'une dose de rappel après une primovaccination réalisée avec un autre vaccin autorisé contre la COVID-19 chez les adultes

La sécurité et l'immunogénicité d'une vaccination de rappel hétérologue avec Spikevax (original) ont été étudiées dans une étude menée à l'initiative de l'investigateur chez 154 participants. Le délai minimal entre la primovaccination réalisée avec un vaccin contre la COVID-19 à base de vecteur adénoviral ou à base d'ARN et l'injection de rappel avec Spikevax (original) était de 12 semaines (intervalle : 12 semaines à 20,9 semaines). La dose utilisée pour le rappel dans cette étude était de 100 microgrammes. Les titres d'anticorps neutralisants mesurés par un test de neutralisation de pseudovirus ont été évalués le jour 1 avant l'administration et les jours 15 et 29 après la dose de rappel. Une réponse au rappel a été mise en évidence, indépendamment de la primovaccination.

Les données d'immunogénicité sont uniquement disponibles à court terme ; la protection et la mémoire immunologique à long terme ne sont pas connues à ce jour.

Sécurité et immunogénicité de sept vaccins contre la COVID-19 utilisés pour la troisième dose (rappel) au Royaume-Uni

COV-BOOST est une étude de phase 2 multicentrique, randomisée, menée à l'initiative de l'investigateur, évaluant la troisième dose de vaccination (rappel) contre la COVID-19, avec un sous-groupe visant à évaluer l'immunologie de façon détaillée. Les participants étaient des adultes âgés de 30 ans ou plus, en bonne santé physique (les comorbidités légères à modérées bien contrôlées étaient autorisées), ayant reçu deux doses de vaccins Pfizer–BioNTech ou Oxford–AstraZeneca (première dose en décembre 2020, janvier 2021 ou février 2021) et ayant reçu la deuxième dose au moins 84 jours auparavant au moment de l'inclusion. Spikevax (original) a boosté les réponses des anticorps et des anticorps neutralisants et a été bien toléré, indépendamment de la primovaccination reçue. La dose utilisée pour le rappel dans cette étude était de 100 microgrammes. Les titres d'anticorps neutralisants mesurés par le test de neutralisation de pseudovirus ont été évalués le jour 28 après la dose de rappel.

Anticorps neutralisants dirigés contre le variant B.1.617.2 (Delta) chez les adultes avant et après la dose de rappel

Les résultats du test de neutralisation de pseudovirus (PsVNA) contre le variant B.1.617.2 (Delta), établis avant le rappel et le jour 29 après le rappel, ont montré que l'administration d'une dose de rappel de Spikevax (original) (0,25 ml, 50 microgrammes) chez les adultes a induit une augmentation d'un facteur 17 des anticorps neutralisants dirigés contre le variant Delta par comparaison avec les taux mesurés avant le rappel (GMFR = 17,28 ; IC à 95 % : 14,38 ; 20,77 ; n = 295).

Efficacité clinique chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans

L'étude chez l'adolescent est une étude clinique de phase 2/3 randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en cours (NCT04649151) visant à évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'efficacité de Spikevax (original) chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans. Les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2 ont été exclus de l'étude. Un total de 3 732 participants a été randomisé selon le rapport 2:1 pour recevoir 2 doses de Spikevax (original) ou de sérum physiologique en tant que placebo à 1 mois d'intervalle.

Une analyse secondaire d'efficacité a été effectuée sur 3 181 participants ayant reçu 2 doses de Spikevax (original) (n = 2 139) ou de placebo (n = 1 042) et présentant un statut négatif pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion dans la population per protocole. Il n'existait aucune différence notable au niveau des données démographiques et des conditions médicales préexistantes entre les participants ayant reçu Spikevax (original) et ceux ayant reçu le placebo.

La COVID-19 a été définie par une COVID-19 symptomatique, requérant un résultat RT-PCR positif et au moins 2 symptômes systémiques ou 1 symptôme respiratoire. Les cas commencent 14 jours après la deuxième dose.

Aucun cas de COVID-19 symptomatique n'a été observé dans le groupe Spikevax (original) et 4 cas de COVID-19 symptomatiques ont été observés dans le groupe placebo.

Immunogénicité chez les adolescents de 12 à 17 ans – après primovaccination par Spikevax

Une analyse de non-infériorité évaluant les titres neutralisants à 50 % le SARS-CoV-2 et les taux de séroréponses 28 jours après la dose 2 a été effectuée dans les sous-groupes d'immunogénicité per protocole des adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 340) dans l'étude chez l'adolescent et chez les participants âgés de 18 à 25 ans (n = 296) dans l'étude chez l'adulte. Les sujets ne présentaient aucun signe immunologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2. Le ratio des moyennes géométriques (RMG) des titres d'anticorps neutralisants chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans comparés à ceux des adultes âgés de 18 à 25 ans était de 1,08 (IC à 95 % : 0,94, 1,24). La différence au niveau du taux de séroréponse était de 0,2 % (IC à 95 % : -1,8, 2,4). Les critères de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG > 0,67 et borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence du taux de séroréponse > -10 %) ont été satisfaits.

Immunogénicité chez les adolescents de 12 à 17 ans – après dose de rappel Spikevax (original)

L'objectif principal d'immunogénicité de la phase de cette étude portant sur la dose de rappel était de déterminer l'efficacité de la dose de rappel chez les participants âgés de 12 à 17 ans, en comparant les réponses immunitaires après administration du rappel (jour 29) à celles obtenues après la dose 2 du schéma de primovaccination (jour 57) chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) participant à l'étude menée chez l'adulte. L'efficacité d'une dose de rappel de 50 microgrammes de Spikevax est déduite si les réponses immunitaires après administration de la dose de rappel (moyenne géométrique des concentrations [MGC] en anticorps neutralisants et taux de séroréponse [SRR, *seroresponse rate*]) répondent aux critères de non-infériorité prédéfinis (aussi bien en termes de MGC que de SRR), comparé aux réponses mesurées après la fin du schéma de primovaccination par Spikevax 100 microgrammes chez un sous-ensemble de jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) issu de l'étude pivot d'efficacité chez l'adulte.

Dans une phase en ouvert de cette étude, des participants âgés de 12 à 17 ans ont reçu une dose de rappel unique au moins 5 mois après la fin du schéma de primovaccination (deux doses espacées d'un mois). La population de l'analyse principale d'immunogénicité comprenait 257 patients à qui une dose de rappel avait été administrée dans cette étude, ainsi qu'un sous-ensemble aléatoire de 295 participants de l'étude menée chez les jeunes adultes (âgés de ≥ 18 à ≤ 25 ans) ayant suivi un schéma de primovaccination complet par le passé avec deux doses de Spikevax espacées d'un mois. Aucun des deux groupes de participants inclus à la population de l'analyse ne présentait de signes sérologiques ou virologiques d'infection par le SARS-CoV-2 avant la première dose de la primovaccination et avant la dose de rappel, respectivement.

Le RMG des MGC du jour 29 pour la dose de rappel chez l'adolescent a été comparé à celui des adultes : le RMG au jour 57 était de 5,1 (IC à 95 % : 4,5 ; 5,8), satisfaisant ainsi aux critères de non-infériorité (à savoir, borne inférieure de l'IC à 95 % > 0,667 [1/1,5] ; estimation ponctuelle $\geq 0,8$) ; la différence de SRR était de 0,7 % (IC à 95 % : -0,8 ; 2,4), répondant aux critères de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de SRR > -10 %).

Chez les 257 participants, la MGC des anticorps neutralisants avant dose de rappel (dose de rappel-jour 1) était de 400,4 (IC à 95 % : 370,0 ; 433,4). Au jour 29 après la dose de rappel, la MGC était de 7 172,0 (IC à 95 % : 6 610,4 ; 7 781,4). La MGC du jour 29 après rappel a été multipliée par 18 environ par rapport à la MGC avant rappel, démontrant l'activité de la dose de rappel chez l'adolescent. La SRR était de 100 (IC à 95 % : 98,6 ; 100,0).

Les critères de réussite prédéfinis pour l'objectif principal d'immunogénicité ont été remplis, permettant de déduire de l'étude adulte que le vaccin est efficace.

Efficacité clinique chez les enfants de 6 ans à 11 ans

L'étude pédiatrique est une étude clinique de phase 2/3 randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en cours, visant à évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'efficacité de Spikevax (original) chez les enfants âgés de 6 ans à 11 ans aux États-Unis et au Canada (NCT04796896). Les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2 ont été exclus de l'étude. Un total de 4 011 participants a été randomisé selon un rapport de 3:1 pour

recevoir 2 doses de Spikevax (original) ou de placebo à base de sérum physiologique à 1 mois d'intervalle.

Une analyse secondaire de l'efficacité évaluant les cas confirmés de COVID-19 accumulés jusqu'à la date de l'analyse des données du 10 novembre 2021 a été effectuée sur 3 497 participants ayant reçu deux doses (0,25 ml à 0 et 1 mois) de Spikevax (original) (n = 2 644) ou de placebo (n = 853) et qui présentaient un statut négatif pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion dans la population per protocole. Il n'existait aucune différence notable au niveau des données démographiques entre les participants ayant reçu Spikevax (original) et ceux ayant reçu le placebo.

La COVID-19 a été définie par une COVID-19 symptomatique survenue 14 jours après la deuxième dose, nécessitant un résultat RT-PCR positif et au moins 2 symptômes systémiques ou 1 symptôme respiratoire.

Trois cas de COVID-19 (0,1 %) ont été observés dans le groupe Spikevax (original) et quatre cas de COVID-19 (0,5 %) dans le groupe placebo.

Immunogénicité chez les enfants de 6 ans à 11 ans

Une analyse évaluant les titres neutralisants à 50 % le SARS-CoV-2 et les taux de séroréponses 28 jours après la dose 2 a été effectuée dans un sous-groupe incluant des enfants âgés de 6 ans à 11 ans (n = 319) inclus dans l'étude pédiatrique et chez des participants de 18 à 25 ans (n = 295) inclus dans l'étude chez l'adulte. Les sujets ne présentaient aucun signe immunologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 à l'inclusion. Le RMG des titres d'anticorps neutralisants chez les enfants de 6 ans à 11 ans comparés à ceux des adultes de 18 à 25 ans était de 1,239 (IC à 95 % : 1,072 ; 1,432). La différence au niveau du taux de séroréponse était de 0,1 % (IC à 95 % : -1,9 ; 2,1). Les critères de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG > 0,67 et borne inférieure de l'IC à 95 % pour la différence de taux de séroréponse > -10 %) ont été satisfaits.

Immunogénicité chez les enfants de 6 à 11 ans – après dose de rappel Spikevax (original)

L'objectif principal d'immunogénicité de la phase de cette étude portant sur la dose de rappel était de déterminer l'efficacité de la dose de rappel chez les participants âgés de 6 ans à 11 ans, en comparant les réponses immunitaires après administration du rappel (jour 29) à celles obtenues après la dose 2 du schéma de primovaccination (jour 57) chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) participant à cette étude, où une efficacité de 93 % a été démontrée. L'efficacité d'une dose de rappel de 25 microgrammes de Spikevax est déduite si les réponses immunitaires après administration de la dose de rappel (moyenne géométrique des concentrations [MGC] en anticorps neutralisants et taux de séroréponse [SRR, *seroresponse rate*]) répondent aux critères de non-infériorité prédéfinis (aussi bien en termes de MGC que de SRR), comparé aux réponses mesurées après la fin du schéma de primovaccination par Spikevax 100 microgrammes chez un sous-ensemble de jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) issu de l'étude pivot d'efficacité chez l'adulte.

Dans une phase en ouvert de cette étude, des participants âgés de 6 à 11 ans ont reçu une dose de rappel unique au moins 6 mois après la fin du schéma de primovaccination (deux doses espacées d'un mois). La population de l'analyse principale d'immunogénicité comprenait 95 participants de l'étude chez l'enfant de 6 ans à 11 ans à qui une dose de rappel avait été administrée, ainsi qu'un sous-ensemble aléatoire de 295 participants de l'étude menée chez les jeunes adultes ayant reçu deux doses de Spikevax espacées d'un mois. Aucun des deux groupes de participants inclus à la population de l'analyse ne présentait de signes sérologiques ou virologiques d'infection par le SARS-CoV-2 avant la première dose de la primovaccination et avant la dose de rappel, respectivement.

Chez les 95 participants, la MGC des anticorps neutralisants du jour 29 après rappel était de 5 847,5 (IC à 95 % : 4 999,6 ; 6 839,1). La SRR était de 100 (IC à 95 % : 95,9 ; 100,0). Les taux sériques d'anticorps neutralisants chez les enfants de 6 ans à 11 ans dans le sous-ensemble d'immunogénicité per protocole, négatifs au SARS-CoV-2 avant le rappel, ont été étudiés et comparés aux résultats obtenus chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans). Le RMG des MGC du jour 29 pour la dose de rappel comparé à la MGC du jour 57 chez les jeunes adultes était de 4,2 (IC à 95 % : 3,5 ; 5,0), répondant aux critères de non-infériorité (à savoir, borne inférieure de l'IC à 95 % > 0,667) ; la

différence de SRR était de 0,7 % (IC à 95 % : -3,5 ; 2,4), satisfaisant ainsi aux critères de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de SRR > -10 %).

Les critères de réussite prédéfinis pour l'objectif principal d'immunogénicité ont été remplis, permettant de déduire l'efficacité de la dose de rappel. La vive réponse de rappel observable dans les 4 semaines suivant l'administration de la dose de rappel témoigne de l'amorçage important induit par le schéma de primovaccination par Spikevax.

Anticorps neutralisants dirigés contre le variant B.1.617.2 (Delta) chez les enfants de 6 ans à 11 ans
Les échantillons de sérum du sous-groupe d'immunogénicité per protocole (n = 134) de l'étude pédiatrique en cours, recueillis à l'inclusion et au jour 57, ont été soumis à un test PsVNA sur la base du variant B.1.617.2 (Delta).

Chez les enfants de 6 ans à 11 ans, la GMFR entre l'inclusion et le jour 57 a été de 81,77 (IC à 95 % : 70,38 ; 95,00) pour le variant Delta (mesurée par le test PsVNA). Par ailleurs, 99,3 % des enfants ont atteint les critères définissant une séroréponse.

Efficacité clinique chez les enfants de 6 mois à 5 ans

Une étude de phase 2/3 en cours a été menée pour évaluer la sécurité, la tolérance, la réactogénicité et l'efficacité de Spikevax chez des enfants en bonne santé âgés de 6 mois à 11 ans. L'étude a inclus des enfants dans 3 groupes d'âge : de 6 ans à 11 ans ; 2 ans à 5 ans ; et 6 mois à 23 mois.

Une analyse descriptive de l'efficacité évaluant les cas confirmés de COVID-19 accumulés jusqu'à la date limite des données du 21 février 2022 a été réalisée chez 5 476 participants âgés de 6 mois à 5 ans qui ont reçu deux doses (à 0 et 1 mois) de Spikevax (n = 4 105) ou de placebo (n = 1 371) et avaient un statut de base négatif pour le SARS-CoV-2 (appelé l'ensemble per protocole pour l'efficacité). Il n'y avait aucune différence notable dans les données démographiques entre les participants qui ont reçu Spikevax et ceux qui ont reçu le placebo.

La durée médiane du suivi de l'efficacité après la dose 2 était de 71 jours pour les participants âgés de 2 ans à 5 ans et de 68 jours pour les participants âgés de 6 mois à 23 mois.

L'efficacité du vaccin dans cette étude a été observée pendant la période où le variant B.1.1.529 (Omicron) était le variant prédominant en circulation.

L'efficacité du vaccin (EV) dans la partie 2 pour l'ensemble d'efficacité per protocole pour les cas de COVID-19 14 jours ou plus après la dose 2, en utilisant la « définition de cas COVID-19 P301 » (c'est-à-dire la définition utilisée dans l'étude pivot d'efficacité chez l'adulte), était de 46,4 % (IC à 95 % : 19,8, 63,8) pour les enfants âgés de 2 ans à 5 ans et de 31,5 % (IC à 95 % : -27,7, 62,0) pour les enfants âgés de 6 mois à 23 mois.

Immunogénicité chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans

Pour les enfants âgés de 2 ans à 5 ans, la comparaison des réponses des AcN au jour 57 dans ce sous-ensemble d'immunogénicité per protocole de la partie 2 (n = 264 ; 25 microgrammes) à celles des jeunes adultes (n = 295 ; 100 microgrammes) a démontré un RMG de 1,014 (IC à 95 % : 0,881, 1,167), répondant aux critères de réussite de non-infériorité (c'est-à-dire borne inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG \geq 0,67 ; estimation ponctuelle \geq 0,8). La moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants (GMFR [*geometric mean fold rise*]) entre l'inclusion et le jour 57 pour ces enfants était de 183,3 (IC à 95 % : 164,03 ; 204,91). La différence de taux de séroréponse (SRR [*seroresponse rate*]) entre les enfants et les jeunes adultes était de -0,4 % (IC à 95 % : -2,7 %, 1,5 %), ce qui répondait également aux critères de réussite de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de SRR > -10 %).

Pour les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 mois à 23 mois, la comparaison des réponses des AcN au jour 57 dans ce sous-ensemble d'immunogénicité per protocole de la partie 2 (n = 230 ; 25 microgrammes) à celles des jeunes adultes (n = 295 ; 100 microgrammes) a démontré un RMG de 1,280 (IC à 95 % : 1,115, 1,470), répondant aux critères de réussite de non-infériorité (c'est-à-dire borne inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG \geq 0,67 ; estimation ponctuelle \geq 0,8). La différence de

taux de SRR entre les nourrissons/jeunes enfants et les jeunes adultes était de 0,7 % (IC à 95 % : - 1,0 %, 2,5 %), répondant également aux critères de réussite de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de taux de séroréponse > -10 %).

En conséquence, les critères de réussite prédéfinis pour l'objectif principal d'immunogénicité ont été satisfaits pour les deux groupes d'âge, permettant de déduire l'efficacité de 25 microgrammes chez les enfants de 2 à 5 ans, ainsi que chez les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 mois à 23 mois (tableaux 6 et 7).

Tableau 6. Résumé du ratio de la moyenne géométrique des concentrations et du taux de séroréponse - comparaison des participants âgés de 6 mois à 23 mois aux participants âgés de 18 à 25 ans - ensemble d'immunogénicité per protocole

		6 mois à 23 mois n = 230	18 ans à 25 ans n = 291	6 mois à 23 mois/ 18 ans à 25 ans	
Test	Moment	MGC (IC à 95 %)*	MGC (IC à 95 %)*	Ratio MGC (IC à 95 %) ^a	A rempli le critère de non-infériorité (O/N) ^b
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 ^c	28 jours après la 2e dose	1 780,7 (1 606,4; 1 973,8)	1 390,8 (1 269,1; 1 524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	O
		Séroréponse % (IC à 95 %) ^d	Séroréponse % (IC à 95 %) ^d	Différence dans le taux de séroréponse % (IC à 95 %) ^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

MGC = Moyenne géométrique des concentrations

n = nombre de participants avec des données non manquantes à l'inclusion et au jour 57

* Les valeurs d'anticorps rapportées comme étant inférieures à la limite inférieure de quantification (LIQ) sont remplacées par 0,5 x LIQ. Les valeurs supérieures à la limite supérieure de quantification (LSQ) sont remplacées par la LSQ si les valeurs réelles ne sont pas disponibles.

^a Les taux d'anticorps transformés en log sont analysés à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) avec la variable de groupe (participants de 6 mois à 5 ans et jeunes adultes) comme effet fixe. Les moyennes des MC résultantes, la différence des moyennes des MC et les IC à 95 % sont retransformés à l'échelle d'origine pour la présentation.

^b La non-infériorité est déclarée si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le rapport des MGC est supérieure à 0,67, avec une estimation ponctuelle > 0,8 et si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence du taux de séroréponse est supérieur à -10 %, avec une estimation ponctuelle > -5 %.

^c La moyenne géométrique des concentrations (MGC) finales d'anticorps en UA/ml a été déterminée à l'aide du test de microneutralisation du SARS-CoV-2.

^d La séroréponse due à la vaccination spécifique à la concentration d'anticorps neutralisants RVP du SARS-CoV-2 au niveau du sujet est définie dans le protocole comme un changement d'un niveau inférieur à la LIQ à une valeur égale ou supérieure à 4 x LIQ, ou au moins une augmentation de 4 fois si la valeur de référence est égale ou supérieure à la LIQ. L'IC à 95 % de la séroréponse est calculé à l'aide de la méthode Clopper-Pearson.

^e La différence dans l'IC à 95 % du taux de séroréponse est calculée à l'aide des limites de confiance de Miettinen-Nurminen (score).

Tableau 7. Résumé du ratio des moyennes géométriques des concentrations et du taux de séroréponse - comparaison des participants âgés de 2 ans à 5 ans aux participants âgés de 18 à 25 ans - ensemble d'immunogénicité per protocole

		2 ans à 5 ans n = 264	18 ans à 25 ans n=291	2 ans à 5 ans/ 18 ans à 25 ans	
Test	Moment	MGC (IC à 95 %)*	MGC (IC à 95 %)*	Ratio MGC (IC à 95 %) ^a	A rempli le critère de non-infériorité (O/N) ^b
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 ^c	28 jours après la 2e dose	1 410,0 (1 273,8; 1 560,8)	1 390,8 (1 262,5; 1 532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	O
		Séroréponse % (IC à 95 %) ^d	Séroréponse % (IC à 95 %) ^d	Différence dans le taux de séroréponse % (IC à 95 %) ^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

MGC = Moyenne géométrique des concentrations

n = nombre de participants avec des données non manquantes à l'inclusion et au jour 57

* Les valeurs d'anticorps rapportées comme étant inférieures à la limite inférieure de quantification (LIQ) sont remplacées par 0,5 x LIQ. Les valeurs supérieures à la limite supérieure de quantification (LSQ) sont remplacées par la LSQ si les valeurs réelles ne sont pas disponibles.

^a Les taux d'anticorps transformés en log sont analysés à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) avec la variable de groupe (participants de 6 mois à 5 ans et jeunes adultes) comme effet fixe. Les moyennes des MC résultantes, la différence des moyennes des MC et les IC à 95 % sont retransformés à l'échelle d'origine pour la présentation.

^b La non-infériorité est déclarée si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le rapport des MGC est supérieure à 0,67, avec une estimation ponctuelle > 0,8 et si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence du taux de séroréponse est supérieur à -10 %, avec une estimation ponctuelle > -5 %.

^c La moyenne géométrique des concentrations (MGC) finales d'anticorps en UA/ml a été déterminée à l'aide du test de microneutralisation du SARS-CoV-2.

^d La séroréponse due à la vaccination spécifique à la concentration d'anticorps neutralisants RVP du SARS-CoV-2 au niveau du sujet est définie dans le protocole comme un changement d'un niveau inférieur à la LIQ à une valeur égale ou supérieure à 4 x LIQ, ou au moins une augmentation de 4 fois si la valeur de référence est égale ou supérieure à la LIQ. L'IC à 95 % de la séroréponse est calculé à l'aide de la méthode Clopper-Pearson.

^e La différence dans l'IC à 95 % du taux de séroréponse est calculée à l'aide des limites de confiance de Miettinen-Nurminen (score).

Immunogénicité chez les receveurs d'une greffe d'organe solide

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de Spikevax (original) ont été évaluées dans une étude ouverte de phase 3b, en deux parties, chez des adultes ayant bénéficié d'une greffe d'organe solide (GOS), y compris des greffes de rein et de foie (mRNA-1273-P304). Une dose de 100 microgrammes (0,5 ml) a été administrée, correspondant à la dose autorisée au moment où l'étude a été menée.

Dans la partie A, 128 bénéficiaires d'une GOS ont reçu une troisième dose de Spikevax (original). Dans la partie B, 159 bénéficiaires d'une GOS ont reçu une dose de rappel au moins 4 mois après la dernière dose.

L'immunogénicité dans l'étude a été évaluée en mesurant les titres d'anticorps neutralisants dirigés contre le pseudovirus exprimant la souche SARS-CoV-2 ancestrale (D614G) à 1 mois après la dose 2, la dose 3, la dose de rappel et jusqu'à 12 mois après la dernière dose dans la partie A, et jusqu'à 6 mois après la dose de rappel dans la partie B.

Trois doses de Spikevax (original) ont induit une augmentation des titres d'anticorps neutralisants par rapport aux mesures avant la dose 1 et après la dose 2. Une proportion plus élevée de participants bénéficiaires d'une GOS ayant reçu trois doses ont atteint une séroréponse par rapport aux participants qui avaient reçu deux doses. Les taux d'anticorps neutralisants observés chez les participants bénéficiaires d'une greffe du foie ayant reçu trois doses étaient comparables aux réponses observées après la dose 2 chez les participants adultes immunocompétents négatifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion. Les réponses en anticorps neutralisants ont continué à être numériquement inférieures après la dose 3 chez les participants ayant reçu une greffe de rein en comparaison des participants ayant reçu une greffe de foie. Les taux d'anticorps neutralisants observés un mois après la dose 3 ont persisté pendant six mois avec des taux d'anticorps maintenus à un niveau 26 fois plus élevé et un taux de séroréponse à 67 % par rapport à l'inclusion.

Une quatrième dose (rappel) de Spikevax (original) a amélioré la réponse en anticorps neutralisants chez les participants bénéficiaires d'une SOG par rapport aux mesures après la dose 3, quels que soient les vaccins précédemment reçus [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 ou toute association contenant de l'ARNm] ; toutefois, les participants ayant reçu une greffe de rein ont présenté des réponses en anticorps neutralisants numériquement inférieures par rapport aux participants ayant reçu une greffe de foie.

Sujets âgés

Spikevax (original) a été évalué chez des individus âgés de 6 mois et plus, incluant 3 768 sujets âgés de 65 ans et plus. L'efficacité de Spikevax (original) chez les sujets âgés (≥ 65 ans) était en cohérence avec celle observée chez les sujets adultes plus jeunes (18-64 ans).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Spikevax (original) dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique en prévention de la COVID-19 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de toxicité des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicité générale

Des études de toxicité générale ont été réalisées sur des rats (administration intramusculaire allant jusqu'à 4 doses, excédant la dose humaine, données toutes les 2 semaines). Un œdème et un érythème transitoires et réversibles au site d'injection, ainsi que des modifications transitoires et réversibles des valeurs biologiques (notamment élévation des éosinophiles, du temps de céphaline activée et du fibrinogène) ont été observés. Les résultats suggèrent que la toxicité potentielle pour l'homme est faible.

Génotoxicité/cancérogénicité

Des études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* ont été menées sur le nouveau composant lipidique SM-102 du vaccin. Les résultats suggèrent que le potentiel génotoxique pour l'homme est très faible. Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée.

Toxicité sur la reproduction

Dans une étude de toxicité sur le développement, 0,2 ml d'une formulation vaccinale contenant la même quantité d'ARNm (100 microgrammes) et d'autres ingrédients inclus dans une dose humaine de Spikevax (original) ont été administrés à des rates par voie intramusculaire à quatre reprises : 28 et 14 jours avant l'accouplement, et aux jours 1 et 13 de la gestation. Des réponses anticorps contre le SARS-CoV-2 étaient présentes chez les mères avant accouplement et jusqu'à la fin de l'étude, au jour 21 de la lactation, ainsi que chez les fœtus et la progéniture. Aucun effet indésirable lié au vaccin n'a été rapporté sur la fertilité de la femelle, la gestation, le développement fœtal ou celui de la progéniture ou sur le développement postnatal. Il n'y a pas de données disponibles sur le transfert placentaire ou l'excrétion dans le lait maternel du vaccin Spikevax (original).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

SM-102 (heptadécane-9-yl 8-((2-hydroxyéthyl)[6-oxo-6-(undécyloxy)hexyl]amino)octanoate)

Cholestérol

1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)

1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3 méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG)

Trométamol

Chlorhydrate de trométamol

Acide acétique

Acétate de sodium trihydraté

Saccharose

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ni dilué.

6.3 Durée de conservation

Flacon multidose non ouvert [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable]

9 mois entre -50 °C et -15 °C.

Au cours de cette période de 9 mois, une fois sorti du congélateur, le flacon de vaccin non ouvert peut être conservé au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière, pendant 30 jours au maximum. Pendant cette période, il peut être transporté pendant une durée maximale de 12 heures à une température de 2 °C à 8 °C (voir rubrique 6.4).

La stabilité physicochimique des flacons de vaccin non ouverts a été démontrée pendant 12 mois entre -50 °C et -15 °C, **à condition qu'une fois décongelé et conservé à une température de 2 °C à 8 °C**, à l'abri de la lumière, **le flacon non ouvert soit utilisé dans les 14 jours maximum** (au lieu de 30 jours, en cas de conservation du produit entre -50 °C et -15 °C pendant 9 mois), sans toutefois dépasser une durée de conservation totale de 12 mois.

Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

Le flacon de vaccin non ouvert peut être conservé à une température comprise entre 8 °C et 25 °C pendant un maximum de 24 heures après son retrait du réfrigérateur.

Flacon multidose après prélèvement de la première dose [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable]

La stabilité physicochimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 19 heures entre 2 °C et 25 °C après prélèvement de la première dose (au cours de la période d'utilisation autorisée de 30 jours ou 14 jours, respectivement, entre 2 °C et 8 °C, y compris la période autorisée de 24 heures entre 8 °C et 25 °C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation du vaccin en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Flacon unidose non ouvert (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable)

9 mois entre -50 °C et -15 °C.

Au cours de cette période de 9 mois, une fois sortis du congélateur, les flacons unidoses peuvent être conservés au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière, pendant 30 jours au maximum. Pendant cette période, ils peuvent être transportés pendant une durée maximale de 12 heures à une température de 2 °C à 8 °C (voir rubrique 6.4).

La stabilité physicochimique des flacons unidose de vaccin non ouverts a été démontrée pendant 12 mois entre -50 °C et -15 °C, **à condition qu'une fois décongelé et conservé à une température de 2 °C à 8 °C**, à l'abri de la lumière, **le flacon unidose non ouvert soit utilisé dans les 14 jours maximum** (au lieu de 30 jours, en cas de conservation du produit entre -50 °C et -15 °C pendant 9 mois), sans toutefois dépasser une durée de conservation totale de 12 mois.

Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

Les flacons unidose non ouverts peuvent être conservés à une température comprise entre 8 °C et 25 °C pendant un maximum de 24 heures après leur retrait du réfrigérateur.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

9 mois entre -50 °C et -15 °C.

Au cours de cette période de 9 mois, une fois sorties du congélateur, les seringues préremplies peuvent être conservées au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière, pendant 30 jours au maximum (voir rubrique 6.4).

La stabilité physicochimique des seringues préremplies non ouvertes a été démontrée pendant 12 mois entre -50 °C et -15 °C, **à condition qu'une fois décongelée et conservée à une température de 2 °C à 8 °C**, à l'abri de la lumière, **la seringue préremplie non ouverte soit utilisée dans les 14 jours maximum** (au lieu de 30 jours, en cas de conservation du produit entre -50 °C et -15 °C pendant 9 mois), sans toutefois dépasser une durée de conservation totale de 12 mois.

Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

Les seringues préremplies peuvent être conservées à une température comprise entre 8 °C et 25 °C pendant un maximum de 24 heures après leur retrait du réfrigérateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable (flacon multidose)

À conserver au congélateur entre -50 °C et -15 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après décongélation, voir la rubrique 6.3.

Pour les conditions de conservation des flacons multidoses après prélèvement de la première dose, voir la rubrique 6.3.

Transport des flacons multidoses décongelés à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C

Si le transport entre -50 °C et -15 °C n'est pas réalisable, les données disponibles sont favorables au transport d'un ou de plusieurs flacons décongelés à l'état liquide pendant maximum 12 heures entre 2 °C et 8 °C (au cours de la durée de conservation de 30 jours ou 14 jours, respectivement, entre 2 °C et 8 °C). Une fois décongelés et transportés à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C, les flacons ne doivent pas être recongelés et doivent être conservés entre 2 °C et 8 °C jusqu'à utilisation.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable (flacon unidose)

À conserver au congélateur entre -50 °C et -15 °C.

Conserver le flacon unidose dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après décongélation, voir la rubrique 6.3.

Transport des flacons unidoses décongelés à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C

Si le transport entre -50 °C et -15 °C n'est pas réalisable, les données disponibles sont favorables au transport d'un ou de plusieurs flacons décongelés à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C (au cours de la durée de conservation de 30 jours ou 14 jours, respectivement, entre 2 °C et 8 °C). Une fois décongelés et transportés à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C, les flacons unidoses ne doivent pas être recongelés et doivent être conservés entre 2 °C et 8 °C jusqu'à utilisation.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

À conserver au congélateur entre -50 °C et -15 °C.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après décongélation, voir la rubrique 6.3.

Transport des seringues préremplies décongelées à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C

Si le transport entre -50 °C et -15 °C n'est pas réalisable, les données disponibles sont favorables au transport d'une ou de plusieurs seringues préremplies décongelées à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C (au cours de la durée de conservation de 30 jours ou 14 jours, respectivement, entre 2 °C et 8 °C). Une fois décongelées et transportées à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C, les seringues préremplies ne doivent pas être recongelées et doivent être conservées entre 2 °C et 8 °C jusqu'à utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable (flacon multidose)

Dispersion de 2,5 ml dans un flacon multidose (verre de type 1 ou verre de type équivalent au type 1 ou en polymère cyclo-oléfine avec revêtement barrière intérieur) avec un bouchon (caoutchouc chlorobutyle) et une capsule en plastique bleu amovible avec opercule (aluminium).

Présentation : 10 flacons multidoses. Chaque flacon contient 2,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable (flacon unidose)

Dispersion de 0,5 ml dans un flacon unidose (verre de type 1 ou verre de type équivalent) avec un bouchon (caoutchouc chlorobutyle) et une capsule en plastique bleu amovible avec opercule (aluminium).

Présentation : 10 flacons unidoses. Chaque flacon contient 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

Dispersion de 0,5 ml dans une seringue préremplie (polymère d'oléfine cyclique) avec bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle enduit) et capuchon (caoutchouc bromobutyle, sans aiguille).

La seringue préremplie est emballée dans 5 blisters transparents contenant 2 seringues préremplies chacun.

Présentation : 10 seringues préremplies. Chaque seringue préremplie contient 0,5 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le vaccin doit être préparé et administré par un professionnel de santé qualifié en respectant les règles d'asepsie afin de maintenir la stérilité de la dispersion.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable (flacon multidose)

Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Ne pas agiter ni diluer. Tourner délicatement le flacon après la décongélation et avant chaque prélèvement.

Vérifier que le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Si le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax 0,1 mg/ml ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA1, consulter le résumé des caractéristiques de cette formulation.

De préférence, percez le bouchon chaque fois à un endroit différent.

Un sur-remplissage est inclus dans chaque flacon multidose pour garantir que 5 doses de 0,5 ml ou un maximum de 10 doses de 0,25 ml puissent être administrées, en fonction de l'âge de l'individu.

Avant utilisation, décongeler chaque flacon multidose en suivant les instructions ci-dessous (tableau 8). Après décongélation au réfrigérateur, laisser le flacon reposer à température ambiante pendant 15 minutes avant l'administration.

Tableau 8. Instructions de décongélation pour les flacons multidoses avant utilisation


Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (dans un réfrigérateur)	Durée de la décongélation	Température de décongélation (à température ambiante)	Durée de la décongélation
Flacon multidose	2 – 8 °C	2 heures et 30 minutes	15 °C – 25 °C	1 heure

Après décongélation

Flacon intact

Durées maximales

- 30 jours Réfrigérateur dans les 9 mois de la période de conservation 2° à 8°C
- 24 heures Conservation au frais jusqu'à température ambiante 8° à 25°C
- 14 jours Réfrigérateur dans les 12 mois de la période de conservation 2° à 8°C
- 24 heures Conservation au frais jusqu'à température ambiante 8° à 25°C




Une fois que la première dose a été prélevée

Durée maximale

19 heures Réfrigérateur ou température ambiante

Le flacon doit être conservé entre 2° et 25°C. Noter la date et l'heure de mise au rebut sur l'étiquette du flacon.

Une fois perforé, le flacon doit être jeté après 19 heures.



Prélever chaque dose du flacon à l'aide de nouvelles aiguilles et seringues stériles pour chaque injection, afin de prévenir toute transmission d'agent infectieux d'une personne à une autre.

La dose dans la seringue doit être utilisée immédiatement.

Une fois que le flacon a été percé pour prélever la première dose, le vaccin doit être utilisé immédiatement et jeté après 19 heures.

Tout vaccin inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Ne JAMAIS recongeler un vaccin décongelé

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable (flacon unidose)

Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Ne pas agiter ni diluer. Tourner délicatement le flacon après la décongélation et avant le prélèvement.

Vérifier que le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Si le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA1, consulter le résumé des caractéristiques de cette formulation.

Avant utilisation, décongeler chaque flacon en suivant les instructions ci-dessous. Chaque flacon unidose ou le carton contenant 10 flacons unidose peut être décongelé, soit au réfrigérateur, soit à température ambiante (tableau 9).

Tableau 9. Instructions de décongélation des flacons unidose et boîtes en carton avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (au réfrigérateur)	Durée de la décongélation	Température de décongélation (à température ambiante)	Durée de la décongélation
Flacon unidose	2 °C– 8 °C	45 minutes	15 °C – 25 °C	15 minutes
Boîte en carton	2 °C– 8 °C	1 heure et 45 minutes	15 °C – 25 °C	45 minutes

Si les flacons sont décongelés à une température comprise entre 2 et 8 °C, il convient de les laisser à température ambiante (15 °C à 25 °C) pendant 15 minutes environ avant administration.

Administration

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire, de préférence au niveau du muscle deltoïde, dans le haut du bras. Ne pas administrer ce vaccin par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique.

Flacons multidoses

Administration

Tourner délicatement après la décongélation et avant chaque prélèvement.
Le vaccin est prêt à l'emploi une fois décongelé. **Ne pas secouer, ni diluer.**

Avant l'injection, vérifiez chaque dose afin de :

Vérifier que le liquide est **blanc à blanc cassé**, à la fois dans le flacon et dans la seringue

Vérifier le volume dans la seringue

Le vaccin peut contenir des particules blanches ou translucides inhérentes au produit.

Si la dose n'est pas correcte, ou en présence d'une coloration anormale ou d'autres particules, ne pas administrer le vaccin.



Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

Ne pas agiter ni diluer le contenu de la seringue préremplie.

Chaque seringue préremplie est destinée à un usage unique exclusivement. Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Une (1) dose de 0,5 ml peut être administrée à partir de chaque seringue préremplie.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4 est présenté en seringue préremplie à dose unitaire (sans aiguille) contenant 0,5 ml (25 microgrammes d'élasoméran et 25 mg de davésoméran) d'ARNm et doit être décongelé avant administration.

Avant utilisation, décongeler chaque seringue préremplie en suivant les instructions ci-dessous. Les seringues peuvent être décongelées dans les emballages blisters (chaque blister contenant 2 seringues préremplies) ou directement dans la boîte en carton, soit au réfrigérateur, soit à température ambiante (tableau 10).

Tableau 10. Instructions de décongélation des seringues préremplies et boîtes en carton de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (au réfrigérateur, en °C)	Durée de la décongélation (en minutes)	Température de décongélation (à température ambiante, en °C)	Durée de la décongélation (en minutes)
Seringue préremplie dans son emballage blister	2 – 8	55	15 – 25	45
Boîte en carton	2 – 8	155	15 – 25	140

Vérifier que le nom de produit des seringues préremplies est bien Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Si le nom du produit est Spikevax 50 microgrammes ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, consulter le résumé des caractéristiques du produit pour cette formulation.

Instructions de manipulation des seringues préremplies de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

- Laisser reposer chaque seringue préremplie à température ambiante (15 °C à 25 °C) pendant 15 minutes avant l'administration.
- Ne pas agiter.
- La seringue préremplie doit être inspectée visuellement pour identifier toute particule et toute coloration anormale avant l'administration.
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 est une dispersion blanche à blanc cassé qui peut contenir des particules blanches ou translucides liées au produit. Ne pas administrer si le vaccin présente une coloration anormale ou contient d'autres particules.
- Les aiguilles ne sont pas incluses dans les boîtes de seringues préremplies.
- Utiliser une aiguille stérile de taille appropriée pour une injection intramusculaire (21 gauges ou plus fine).
- Tenir la seringue à la verticale, pointée vers le haut, et retirer le capuchon en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que le capuchon se détache. Retirer le capuchon dans un mouvement lent et continu. Éviter de tirer sur le capuchon en le tournant.
- Fixer l'aiguille en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée à la seringue.
- Retirer le capuchon de l'aiguille lorsque vous êtes prêt(e) pour l'administration.
- Administrer la dose entière par voie intramusculaire.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
C/ Julián Camarillo n° 31
28037 Madrid
Espagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1507/006
EU/1/20/1507/009
EU/1/20/1507/010

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 6 janvier 2021
Date du dernier renouvellement : 3 octobre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml, dispersion injectable
 Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable
 Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie
 Vaccin à ARNm contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tableau 1. Composition qualitative et quantitative de Spikevax XBB.1.5 par dosage et type de récipient

Dosage	Récipient	Dose(s)	Composition par dose
Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml, dispersion injectable	Flacon multidose de 2,5 ml (capsule amovible bleue)	5 doses de 0,5 ml chacune 10 dose de 0,25 ml chacune	Une dose (0,5 ml) contient 50 microgrammes d'andusoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques) Une dose (0,25 ml) contient 25 microgrammes d'andusoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques)
Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable	Flacon unidose de 0,5 ml (capsule amovible bleue)	1 dose de 0,5 ml Réservé à un usage unique	Une dose (0,5 ml) contient 50 microgrammes d'andusoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques)
Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie	Seringue préremplie	1 dose de 0,5 ml	Une dose (0,5 ml) contient 50 microgrammes d'andusoméran, un vaccin à ARNm (à

Dosage	Récepteur	Dose(s)	Composition par dose
		Réservé à un usage unique	nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques)

L'andusoméran est un ARN messager (ARNm) simple brin, à coiffe en 5', produit par transcription sans cellule *in vitro* à partir des matrices d'ADN correspondantes, codant la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion injectable

Dispersion blanche à blanc cassé (pH : 7,0 – 8,0).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Spikevax XBB.1.5 est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 6 mois et plus (voir les rubriques 4.2 et 5.1).

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Tableau 2. Posologie de Spikevax XBB.1.5

Âge(s)	Posologie	Recommandations supplémentaires
Enfants de 6 mois à 4 ans, sans vaccination antérieure et sans antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2	Deux doses de 0,25 ml chacune, administrées par voie intramusculaire*	Administrer la seconde dose 28 jours après la première dose (voir rubriques 4.4 et 5.1). Si un enfant a déjà reçu une dose d'un vaccin Spikevax, quel qu'il soit, une dose de Spikevax XBB.1.5 doit être administrée pour terminer la série de deux doses.
Enfants de 6 mois à 4 ans, avec vaccination antérieure ou antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	Spikevax XBB.1.5 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Âge(s)	Posologie	Recommandations supplémentaires
Enfants de 5 ans à 11 ans, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	
Personnes de 12 ans et plus, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,5 ml, administrée par voie intramusculaire	
Personnes de 65 ans et plus	Une dose de 0,5 ml, administrée par voie intramusculaire	Une dose supplémentaire peut être administrée au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

* Ne pas utiliser de flacon unidose ou de seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 ml.

Tableau 3. Posologie de Spikevax XBB.1.5 pour les personnes immunodéprimées

Âge(s)	Posologie	Recommandations supplémentaires
Enfants immunodéprimés de 6 mois à 4 ans, sans vaccination antérieure	Deux doses de 0,25 ml, administrées par voie intramusculaire*	Une troisième dose peut être administrée aux enfants sévèrement immunodéprimés au moins 28 jours après la deuxième dose.
Enfants immunodéprimés de 6 mois à 4 ans, avec vaccination antérieure	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	Une ou des doses supplémentaires adaptées à l'âge peuvent être administrées aux personnes sévèrement immunodéprimées au moins 2 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19 à la discrétion du professionnel de santé, en tenant compte le tableau clinique de la personne.
Enfants immunodéprimés de 5 ans à 11 ans, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	
Personnes immunodéprimées de 12 ans et plus, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,5 ml, administrée par voie intramusculaire	

* Ne pas utiliser de flacon unidose ou de seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 ml.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Spikevax XBB.1.5 chez les enfants âgés de moins de 6 mois n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Population âgée

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les individus âgés de ≥ 65 ans.

Mode d'administration

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Le site privilégié est le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

Ne pas administrer ce vaccin par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

Le vaccin ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins ou médicaments dans la même seringue.

Pour les précautions à prendre avant l'administration du vaccin, voir la rubrique 4.4.

Pour les instructions concernant la décongélation, la manipulation et l'élimination du vaccin, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés chez les sujets ayant reçu Spikevax (original). Il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné au cas où une réaction anaphylactique surviendrait suite à l'administration du vaccin.

Une surveillance étroite d'au moins 15 minutes est recommandée après la vaccination. Les doses suivantes de Spikevax XBB.1.5 ne doivent pas être administrées aux sujets ayant présenté une réaction anaphylactique après une dose précédente de Spikevax (original).

Myocardite et péricardite

Il existe un risque accru de myocardite et de péricardite après vaccination par Spikevax.

Ces pathologies peuvent se développer en l'espace de quelques jours seulement après la vaccination, et sont survenues principalement dans les 14 jours. Elles ont été observées plus souvent chez des jeunes hommes et plus souvent après la seconde dose qu'après la première dose (voir rubrique 4.8).

Les données disponibles indiquent un rétablissement dans la majorité des cas. Certains cas ont nécessité un traitement en soins intensifs et des décès ont été observés.

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de myocardite et de péricardite. Les sujets vaccinés doivent être informés qu'ils doivent immédiatement consulter un médecin s'ils développent des symptômes révélateurs d'une myocardite ou d'une péricardite, tels que des douleurs thoraciques (aiguës et persistantes), un essoufflement ou des palpitations après la vaccination.

Les professionnels de santé doivent prendre connaissance des directives et/ou consulter des spécialistes pour diagnostiquer et traiter cette affection.

Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, notamment un malaise vasovagal (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress peuvent survenir suite à la vaccination, reflétant une réaction psychogène à l'injection via l'aiguille. Il est important que des précautions soient prises en vue d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Maladie concomitante

La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une affection fébrile aiguë sévère ou une infection aiguë. La présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre peu élevée ne doit pas retarder la vaccination.

Thrombopénie et troubles de la coagulation

Comme pour les autres injections par voie intramusculaire, le vaccin doit être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombopénie ou tout autre trouble de la coagulation (tel que l'hémophilie), en raison du risque de survenue d'un saignement ou d'une ecchymose après l'administration intramusculaire à ces personnes.

Poussées de syndrome de fuite capillaire

Quelques cas de poussées de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été rapportés dans les premiers jours suivant la vaccination par Spikevax (original). Les professionnels de santé doivent être conscients des signes et symptômes du SFC pour reconnaître et traiter rapidement la maladie. Chez les personnes ayant des antécédents médicaux de SFC, la planification de la vaccination doit être réalisée en collaboration avec des experts médicaux appropriés.

Durée de la protection

La durée de la protection conférée par le vaccin n'est pas établie et est toujours en cours d'évaluation dans les études cliniques.

Limites de l'efficacité du vaccin

Comme avec tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées avec Spikevax XBB.1.5 ne soient pas toutes protégées.

Excipients à effet notoire

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Spikevax (y compris les formulations contre les variants) peut être administré de manière concomitante avec les vaccins antigrippaux (standard et haute dose) et le vaccin sous-unitaire contre le zona (herpès zoster).

Différents sites d'injection doivent être utilisés pour les différents vaccins injectables.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de l'andusoméran pendant la grossesse.

Cependant, un grand nombre de données observationnelles chez les femmes enceintes vaccinées par Spikevax (original) au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse n'a pas mis en évidence de conséquences néfastes pour la grossesse. Bien que les données sur l'issue des grossesses après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse-couche n'a été observée. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en

évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise-bas ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Étant donné que les différences entre les produits se limitent à la séquence de la protéine Spike et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative en termes de réactogénicité, l'andusoméran peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de l'andusoméran pendant l'allaitement.

Cependant, aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à Spikevax de la femme qui allaite est négligeable. Les données observationnelles chez les femmes ayant allaité après la vaccination par Spikevax (original) n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. L'andusoméran peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'andusoméran n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, certains des effets mentionnés à la rubrique 4.8 peuvent temporairement affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Adultes

La sécurité de Spikevax (original) a été évaluée au cours d'une étude clinique de phase 3, randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en cours, menée aux États-Unis et impliquant 30 351 participants âgés de 18 ans et plus, ayant reçu au moins une dose de Spikevax (original) (n = 15 185) ou de placebo (n = 15 166) (NCT04470427). Au moment de la vaccination, l'âge moyen de la population était de 52 ans (extrêmes : 18 à 95) ; 22 831 (75,2 %) des participants avaient entre 18 et 64 ans et 7 520 (24,8 %) des participants avaient 65 ans et plus.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la douleur au site d'injection (92 %), la fatigue (70 %), les céphalées (64,7 %), la myalgie (61,5 %), l'arthralgie (46,4 %), les frissons (45,4 %), les nausées/vomissements (23 %), l'œdème/la sensibilité axillaire (19,8 %), la fièvre (15,5 %), un gonflement au site d'injection (14,7 %) et la rougeur (10 %). Les effets indésirables étaient habituellement d'intensité légère ou modérée et ont été résolus en quelques jours après la vaccination. Une moindre fréquence de la réactogénicité a été observée chez les sujets les plus âgés.

Globalement, une incidence plus élevée de certains effets indésirables a été observée dans les groupes d'âge plus jeunes : l'incidence d'œdème/sensibilité axillaire, de fatigue, de céphalées, de myalgie, d'arthralgie, de frissons, de nausées/vomissements et de fièvre était plus élevée chez les adultes âgés de 18 à < 65 ans par rapport à ceux âgés de 65 ans et plus. Les réactions indésirables locales et systémiques ont été plus fréquemment rapportées après la dose 2 qu'après la dose 1.

Adolescents âgés de 12 à 17 ans

Les données de sécurité de Spikevax (original) chez les adolescents ont été collectées au cours d'une étude clinique de phase 2/3, randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en plusieurs parties et en cours, menée aux États-Unis. La première partie de l'étude a impliqué 3 726 participants âgés de 12 à 17 ans, ayant reçu au moins une dose de Spikevax (original)

(n = 2 486) ou de placebo (n = 1 240) (NCT04649151). Les données démographiques étaient similaires entre les participants qui ont reçu Spikevax (original) et ceux qui ont reçu le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans étaient la douleur au site d'injection (97 %), les céphalées (78 %), la fatigue (75 %), la myalgie (54 %), les frissons (49 %), l'œdème/la sensibilité axillaire (35 %), l'arthralgie (35 %), les nausées/vomissements (29 %), le gonflement au site d'injection (28 %), l'érythème au site d'injection (26 %) et la fièvre (14 %).

Cette étude a transitionné vers une étude de phase 2/3 en ouvert, dans laquelle 1 346 participants âgés de 12 à 17 ans ont reçu une dose de rappel de Spikevax au moins 5 mois après la deuxième dose du schéma de primovaccination. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié dans la partie en ouvert de l'étude.

Enfants de 6 ans à 11 ans

Les données de sécurité de Spikevax (original) chez les enfants ont été collectées au cours d'une étude clinique de phase 2/3 en deux parties, randomisée, avec observateur en aveugle, en cours, menée aux États-Unis et au Canada (NCT04796896). La partie 1, phase en ouvert de l'étude visant à évaluer la sécurité, la dose à sélectionner et l'immunogénicité, comprenait 380 participants âgés de 6 ans à 11 ans ayant reçu au moins 1 dose (0,25 ml) de Spikevax (original). La partie 2, phase contrôlée contre placebo visant à évaluer la sécurité, comprenait 4 016 participants âgés de 6 ans à 11 ans ayant reçu au moins une dose (0,25 ml) de Spikevax (original) (n = 3 012) ou de placebo (n = 1 004). Aucun des participants de la partie 1 n'a participé à la partie 2. Les caractéristiques démographiques étaient similaires entre les participants ayant reçu Spikevax (original) et ceux ayant reçu le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les participants âgés de 6 ans à 11 ans après la primovaccination (dans la partie 2) étaient la douleur au site d'injection (98,4 %), la fatigue (73,1 %), les céphalées (62,1 %), la myalgie (35,3 %), les frissons (34,6 %), les nausées/vomissements (29,3 %), l'œdème/la sensibilité axillaire (27,0 %), la fièvre (25,7 %), l'érythème au site d'injection (24,0 %), le gonflement au site d'injection (22,3 %) et l'arthralgie (21,3 %).

Le protocole de l'étude a été modifié de manière à inclure une phase avec administration d'une dose de rappel en ouvert, impliquant 1 294 participants âgés de 6 à 11 ans qui ont reçu une dose de rappel de Spikevax au moins 6 mois après la deuxième dose du schéma de primovaccination. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié dans la partie en ouvert de l'étude.

Enfants âgés de 6 mois à 5 ans

Une étude de phase 2/3, randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en cours, évaluant la sécurité, la tolérance, la réactogénicité et l'efficacité de Spikevax (original) a été menée aux États-Unis et au Canada. Cette étude impliquait 10 390 participants âgés de 6 mois à 11 ans qui ont reçu au moins une dose de Spikevax (n = 7 798) ou un placebo (n = 2 592).

L'étude a inclus des enfants dans 3 groupes d'âge : de 6 ans à 11 ans, de 2 ans à 5 ans et de 6 mois à 23 mois. Cette étude pédiatrique impliquait 6 388 participants âgés de 6 mois à 5 ans qui ont reçu au moins une dose de Spikevax (original) (n = 4 791) ou de placebo (n = 1 597). Les caractéristiques démographiques étaient similaires parmi les participants ayant reçu Spikevax (original) et ceux ayant reçu un placebo.

Dans cette étude clinique, les effets indésirables chez les participants âgés de 6 mois à 23 mois après l'administration de la primovaccination étaient l'irritabilité/les pleurs (81,5 %), la douleur au site d'injection (56,2 %), la somnolence (51,1 %), la perte d'appétit (45,7 %), la fièvre (21,8 %), le gonflement au site d'injection (18,4 %), l'érythème au site d'injection (17,9 %) et le gonflement/la sensibilité axillaire (12,2 %).

Les effets indésirables chez les participants âgés de 24 à 36 mois après l'administration de la primovaccination étaient la douleur au site d'injection (76,8 %), l'irritabilité/les pleurs (71,0 %), la somnolence (49,7 %), la perte d'appétit (42,4 %), la fièvre (26,1 %), l'érythème au site d'injection (17,9 %), le gonflement au site d'injection (15,7 %) et le gonflement/la sensibilité axillaire (11,5 %).

Les effets indésirables chez les participants âgés de 37 mois à 5 ans après l'administration de la primovaccination étaient la douleur au site d'injection (83,8 %), la fatigue (61,9 %), les maux de tête (22,9 %), la myalgie (22,1 %), la fièvre (20,9 %), les frissons (16,8 %), les nausées/vomissements (15,2 %), le gonflement/la sensibilité axillaire (14,3 %), l'arthralgie (12,8 %), l'érythème au site d'injection (9,5 %) et le gonflement au site d'injection (8,2 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le profil de sécurité présenté ci-dessous est fondé sur les données générées dans plusieurs études cliniques contrôlées contre placebo :

- 30 351 adultes âgés de ≥ 18 ans
- 3 726 adolescents âgés de 12 à 17 ans
- 4 002 enfants âgés de 6 à 11 ans
- 6 388 enfants âgés de 6 mois à 5 ans
- et l'expérience post-commercialisation.

Les effets indésirables signalés sont énumérés selon les conventions de fréquences suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité (tableau 4).

Tableau 4. Effets indésirables observés dans les études cliniques de Spikevax (original) et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les enfants et les personnes âgées de 6 mois et plus

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Lymphadénopathie*
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Anaphylaxie Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Appétit diminué†
Affections psychiatriques	Très fréquent	Irritabilité/pleurs†
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées Somnolence†
	Peu fréquent	Vertiges
	Rare	Paralysie faciale périphérique aiguë‡ Hypoesthésie Paresthésie
Affections cardiaques	Très rare	Myocardite
		Péricardite
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées/vomissements
	Fréquent	Diarrhée
	Peu fréquent	Douleur abdominale§
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée
	Peu fréquent	Urticaire¶
	Indéterminée	Érythème polymorphe Urticaire mécanique

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
		Urticaire chronique
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgie Arthralgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Indéterminée	Saignements menstruels abondants#
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur au site d'injection Fatigue Frissons Fièvre Gonflement au site d'injection Érythème au site d'injection
	Fréquent	Urticaire au site d'injection Démangeaison au site d'injection Réaction retardée au site d'injection♣
	Peu fréquent	Prurit au site d'injection
	Rare	Gonflement du visage♥
	Indéterminée	Gonflement important d'un membre ayant reçu la dose de vaccin

* La lymphadénopathie a été enregistrée en tant que lymphadénopathie axillaire du même côté que le site d'injection. D'autres ganglions lymphatiques (par exemple, cervicaux, supraclaviculaires) ont été affectés dans certains cas.

† Observés dans la population pédiatrique (patients âgés de 6 mois à 5 ans).

‡ Tout au long de la période de suivi de la sécurité, une paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie faciale de Bell) a été signalée par trois participants du groupe recevant Spikevax (original) et par un participant recevant le placebo. Chez les participants du groupe recevant le vaccin, cet effet est survenu à 22 jours, 28 jours et 32 jours après la deuxième dose.

§ Des douleurs abdominales ont été observées dans la population pédiatrique (6 à 11 ans) : 0,2 % dans le groupe Spikevax (original) et 0 % dans le groupe placebo.

¶ Des cas d'urticaire d'apparition rapide (dans les jours suivant la vaccination) ou retardée (jusqu'à environ deux semaines après la vaccination) ont été observés.

La plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire.

♣ Le délai médian de survenue était de 9 jours après la première injection et de 11 jours après la deuxième injection. La durée médiane était de 4 jours après la première injection, et de 4 jours après la deuxième injection.

♥ Deux événements indésirables graves de gonflement du visage ont été observés chez des personnes vaccinées présentant des antécédents d'injection d'agents de comblement cosmétiques. La survenue du gonflement a été signalée au jour 1 et au jour 3 après la vaccination, respectivement.

Le profil de réactogénicité et de sécurité chez 343 sujets ayant reçu Spikevax (original) qui étaient séropositifs au SARS-CoV-2 à la référence était comparable à celui des sujets séronégatifs au SARS-CoV-2 à la référence.

Adultes (dose de rappel)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax (original) sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée contre placebo, de confirmation de dose, menée avec des participants de 18 ans et plus (NCT04405076). Dans cette étude, 198 participants ont reçu deux doses (0,5 ml, 100 microgrammes à 1 mois d'intervalle) du schéma de primovaccination Spikevax (original). Dans une phase en ouvert de cette étude, 167 de ces participants ont reçu une dose de rappel unique (0,25 ml, 50 microgrammes) au moins 6 mois après avoir reçu la deuxième dose de la primovaccination. Les effets indésirables apparus pour la dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) sont similaires à ceux observés après la deuxième dose de la primovaccination.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (dose de rappel)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité des doses de rappel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2/3 menée avec des participants de 18 ans et plus (mRNA-1273-P205). Dans cette étude, 437 participants ont reçu une

dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 microgrammes et 377 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax (original) 50 microgrammes.

Le profil de réactogénicité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 était similaire à celui de la dose de rappel de Spikevax (original) administré en deuxième dose de rappel. La fréquence des effets indésirables observés après vaccination par Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 était également similaire à inférieure à celle observée après une première dose de rappel de Spikevax (original) (50 microgrammes) et à celle observée après la deuxième dose du schéma de primovaccination de Spikevax (original) (100 microgrammes). Le profil de sécurité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (durée médiane du suivi : 113 jours) était similaire à celui de Spikevax (original) (durée médiane du suivi: 127 jours).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (dose de rappel)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité des doses de rappel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2/3 en ouvert menée chez des participants de 18 ans et plus (mRNA-1273-P205). Dans cette étude, 511 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes) et 376 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax (original) (50 microgrammes).

Le profil de réactogénicité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 était similaire à celui de la dose de rappel de Spikevax (original) administrée en deuxième dose de rappel.

Spikevax XBB.1.5 (dose de rappel)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité des doses de rappel de Spikevax XBB.1.5 sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2/3 en ouvert menée chez des adultes (mRNA-1273-P205, partie J). Dans cette étude, 50 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax XBB.1.5 (50 microgrammes) et 51 participants ont reçu une dose de rappel d'un vaccin bivalent expérimental Omicron XBB.1.5/BA.4-5 (50 microgrammes).

Le profil de réactogénicité de Spikevax XBB.1.5 était similaire à celui de Spikevax (original) et Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. La durée médiane de suivi pour les deux groupes de vaccin dans cette analyse intermédiaire était de 20 jours (fourchette de 20 à 22 jours à la date du 16 mai 2023 (date de l'analyse)).

Spikevax (original) chez les receveurs d'une greffe d'organe solide

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de Spikevax (original) ont été évaluées dans une étude ouverte de phase 3b, en deux parties, chez des adultes ayant bénéficié d'une greffe d'organe solide (GOS), y compris des greffes de rein et de foie (mRNA-1273-P304). Une dose de 100 microgrammes (0,5 ml) a été administrée, correspondant à la dose autorisée au moment où l'étude a été menée.

Dans la partie A, 128 bénéficiaires d'une GOS ont reçu une troisième dose de Spikevax (original). Dans la partie B, 159 bénéficiaires d'une GOS ont reçu une dose de rappel au moins 4 mois après la dernière dose (quatrième dose pour les vaccins à ARNm et troisième dose pour les vaccins non à ARNm).

La réactogénicité correspondait au profil connu de Spikevax (original). Il n'y a pas eu de résultats inattendus en termes de sécurité.

Description de certains effets indésirables

Myocardite

Le risque accru de myocardite après vaccination par Spikevax (original) est plus élevé chez les hommes jeunes (voir rubrique 4.4).

L'excès de risque chez les hommes jeunes après la seconde dose de Spikevax (original) a été évalué dans le cadre de deux grandes études pharmaco-épidémiologiques européennes. Une étude a montré

qu'au cours d'une période de 7 jours suivant la seconde dose, on comptait environ 1,316 (IC à 95 % : 1,299, 1,333) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 12 à 29 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées. Dans une autre étude, sur une période de 28 jours suivant la seconde dose, on comptait 1,88 cas supplémentaire de myocardite (IC à 95 % : 0,956, 2,804) chez les hommes âgés de 16 à 24 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#) et indiquent le numéro du lot si disponible.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, une surveillance des fonctions vitales et un éventuel traitement symptomatique sont recommandés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, vaccins contre la COVID-19, code ATC : J07BN01

Mécanisme d'action

L'élasoméran et l'élasoméran/imélasoméran contiennent tous deux un ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. L'ARNm code la protéine Spike de pleine longueur du SARS-CoV-2, modifiée par 2 substitutions de proline dans le domaine de répétition d'heptades 1 (S-2P) pour stabiliser la protéine Spike dans sa conformation de préfusion. Après injection par voie intramusculaire, les cellules au site d'injection et les ganglions lymphatiques drainants intègrent les nanoparticules lipidiques et délivrent efficacement la séquence d'ARNm dans les cellules pour la traduction en protéine virale. L'ARNm produit n'entre pas dans le noyau cellulaire ou n'interagit pas avec le génome, il est non répliatif, et est exprimé de façon transitoire principalement par les cellules dendritiques et les macrophages du sinus sous-capsulaire. La protéine Spike de la membrane du Sars-CoV-2 exprimée est alors reconnue par les cellules immunitaires comme un antigène étranger. Cela induit une réponse immunitaire en lymphocytes T et en lymphocytes B pour générer des anticorps neutralisants pouvant contribuer à la protection contre la COVID-19. L'ARNm modifié par un nucléoside dans l'élasoméran/davésoméran et dans l'andusoméran est formulé dans des particules lipidiques, qui permettent l'administration de l'ARNm modifié par un nucléoside dans les cellules hôtes pour permettre l'expression de l'antigène du SARS-CoV-2 S. Le vaccin provoque une réponse immunitaire à l'antigène S, qui protège contre la COVID-19.

Efficacité clinique

Immunogénicité chez les adultes – après une dose de Spikevax XBB.1.5 (0,5 ml, 50 microgrammes) comparé à la dose de vaccin bivalent expérimental XBB.1.5/BA.4-5 (0,5 ml, 25 microgrammes/25 microgrammes)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes et d'un vaccin bivalent expérimental qui contient des quantités égales d'ARNm de protéines Spike d'Omicron XBB.1.5 et Omicron BA.4-5 (25 microgrammes XBB.1.5 / 25 microgrammes BA.4-5) sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2/3 en ouvert menée chez des adultes. Dans cette étude, 50 participants ont reçu Spikevax XBB.1.5 et 51 participants ont reçu le vaccin bivalent expérimental XBB.1.5/BA.4-5 (mRNA-1273-P205, partie J). Les deux groupes ont été randomisés selon un ratio de 1:1.

Les vaccins ont été administrés en tant que cinquième dose à des adultes ayant précédemment reçu une série de deux doses d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19, une dose de rappel d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19, et une dose de rappel d'un vaccin bivalent à ARNm Original/Omicron BA.4-5.

Spikevax XBB.1.5 et le vaccin bivalent XBB.1.5/BA.4-5 ont entraîné de fortes réponses en anticorps neutralisants au jour 15 contre XBB.1.5, XBB.1.16, BA.4-5, BQ1.1 et D614G. Dans l'analyse d'immunogénicité per protocole comprenant tous les participants, avec ou sans infection préalable par le SARS-CoV-2 (respectivement N = 49 et N = 50 pour les groupes Spikevax XBB.1.5 et vaccin bivalent XBB.1.5/BA.4-5), la moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants (GMFR [geometric mean fold rise]) au jour 15 (IC à 95 %) pour Spikevax XBB.1.5 et le vaccin bivalent XBB.1.5/BA.4-5 était respectivement de 16,7 (12,8, 21,7) et 11,6 (8,7, 15,4) contre XBB.1.5 et de 6,3 (4,8, 8,2) et 5,3 (3,9, 7,1) contre BA.4-5.

Pour les variants non contenus dans les vaccins, la GMFR au jour 15 (IC à 95 %) pour Spikevax XBB.1.5 et le vaccin bivalent XBB.1.5/BA.4-5 était de 11,4 (8,5, 15,4) et de 9,3 (7,0, 12,3) contre XBB.1.16 ; de 5,8 (4,7, 7,3) et 6,1 (4,6, 7,9) contre BQ.1.1 et de 2,8 (2,2, 3,5) et 2,3 (1,9, 2,8) contre D614G.

Immunogénicité chez les participants âgés de 18 ans et plus – après une dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (0,5 ml, 25 microgrammes/25 microgrammes)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2/3 en ouvert menée chez des participants âgés de 18 ans et plus (mRNA-1273-P205). Dans cette étude, 511 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 50 microgrammes et 376 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax (original) 50 microgrammes.

La partie H de l'étude P205 a évalué la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 administré en deuxième dose de rappel chez des adultes ayant précédemment reçu 2 doses de Spikevax (original) (100 microgrammes) en primovaccination et une première dose de rappel de Spikevax (original) (50 microgrammes). Dans la partie F de l'étude P205, les participants ont reçu Spikevax (original) (50 microgrammes) en deuxième dose de rappel ; le groupe G a servi de groupe comparatif (recrutement non contemporain) pour le groupe Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

Dans cette étude, l'analyse principale d'immunogénicité est basée sur le groupe de participants sans antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 à l'inclusion (avant la dose de rappel). Dans l'analyse principale, les moyennes géométriques observées des titres (MGT) des anticorps neutralisants (IC à 95 %) étaient de 87,9 (72,2 ; 107,1) et passaient à 2 324,6 (1 921,2 ; 2 812,7) 28 jours après la dose de rappel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Au jour 29, le RMG pour la dose de rappel Spikevax Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes) comparé à la dose de rappel Spikevax (original) 50 microgrammes était de 6,29 (5,27 ; 7,51), remplissant le critère prédéfini de supériorité (limite inférieure de l'IC > 1).

La MGT estimée des anticorps neutralisants contre Omicron, BA.4-5 ajustée en fonction des titres avant dose de rappel et groupe d'âge était de 2 747,3 (2 399,5 ; 3 145,9) et 436,7 (389,1 ; 490,0) 28 jours après l'administration de la dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 et Spikevax (original), respectivement, et le RMG (IC à 95 %) était de 6,29 (5,27 ; 7,51), remplissant le critère prédéfini de supériorité (limite inférieure de l'IC > 0,667).

Immunogénicité chez les adultes – après une dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 microgrammes/25 microgrammes)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2/3 en ouvert menée chez des participants âgés de 18 ans et plus (mRNA-1273-P205). Dans cette étude, 437 participants ont

reçu une dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 microgrammes et 377 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax (original) 50 microgrammes.

La partie G de l'étude P205 a évalué la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 administré en deuxième dose de rappel chez des adultes ayant précédemment reçu 2 doses de Spikevax (original) (100 microgrammes) dans le cadre du schéma de primovaccination et une dose de rappel de Spikevax (original) (50 microgrammes) au moins 3 mois avant leur inclusion. Dans la partie F de l'étude P205, les participants ont reçu Spikevax bivalent original (50 microgrammes) en deuxième dose de rappel ; le groupe G a servi de groupe de comparaison non contemporain par rapport au groupe Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

Dans cette étude, l'analyse primaire d'immunogénicité est basée sur le groupe immunogénicité primaire, comprenant des participants sans signe d'infection par le SARS-CoV-2 à l'inclusion (avant la dose de rappel). Dans l'analyse primaire, les moyennes géométriques estimées des titres (MGT) des anticorps neutralisants et l'IC à 95 % correspondant étaient respectivement de 6 422,3 (5 990,1 ; 6 885,7) et 5 286,6 (4 887,1 ; 5 718,9) 28 jours après les doses de rappel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 et Spikevax (original). Ces MGT correspondent au rapport entre la réponse de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 et celle de Spikevax (original) contre la souche de SARS-CoV-2 ancestrale (D614G). La MGT (IC à 97,5 %) était de 1,22 (1,08 ; 1,37), remplissant ainsi le critère prédéfini de non-infériorité (limite inférieure de l'IC à 97,5 % \geq 0,67).

La MGT estimée des anticorps neutralisants contre Omicron, BA.1 au jour 29 était de 2 479,9 (2 264,5 ; 2 715,8) et 1 421,2 (1 283,0 ; 1 574,4) respectivement dans les groupes de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 et Spikevax (original), et le RMG (IC à 97,5 %) était de 1,75 (1,49 ; 2,04), remplissant le critère prédéfini de supériorité (limite inférieure de l'IC $>$ 1).

Persistence des anticorps contre la COVID-19 trois mois après l'administration de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Les participants de la partie G de l'étude P205 étaient séquentiellement inclus pour recevoir 50 microgrammes de Spikevax (original) (n = 376) ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n = 437) en deuxième dose de rappel. Chez les participants sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 avant cette dose de rappel, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 a entraîné des titres d'anticorps neutralisants contre le variant Omicron-BA.1 (MGT observée) significativement supérieurs (964,4 [834,4, 1 114,7]) à ceux mesurés avec Spikevax (original) (624,2 [533,1, 730,9]), et des titres d'anticorps neutralisants similaires entre les vaccins de rappel contre la souche SARS-CoV-2 ancestrale à trois mois.

Efficacité clinique chez les adultes

L'étude chez l'adulte était une étude clinique de phase 3 randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle (NCT04470427), qui a exclu les sujets immunodéprimés ou ayant reçu des immunosuppresseurs dans les 6 mois, ainsi que les femmes enceintes ou les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2. Les participants atteints d'une infection stable par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) n'ont pas été exclus. Les vaccins contre la grippe pouvaient être administrés 14 jours avant ou 14 jours après l'une des doses de Spikevax (original). Les participants devaient également observer un intervalle minimal de 3 mois après réception de produits sanguins/plasmatiques ou d'immunoglobulines avant l'entrée dans l'étude afin de pouvoir recevoir Spikevax (original) ou le placebo.

Au total, 30 351 sujets ont été suivis pendant une durée médiane de 92 jours (extrêmes : 1-122) pour la survenue de la COVID-19.

La population de l'analyse principale de l'efficacité (correspondant à la population per protocole ou PPS [Per Protocol Set]) comprenait 28 207 sujets ayant reçu soit Spikevax (original) (n = 14 134) soit le placebo (n = 14 073) et ayant un statut négatif vis-à-vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion. La population PPS comprenait 47,4 % de femmes, 52,6 % d'hommes, 79,5 % de Caucasiens, 9,7 % d'Afro-Américains, 4,6 % d'Asiatiques et 6,2 % d'autres origines. 19,7 % des participants ont été identifiés comme Hispaniques ou Latinos. L'âge médian des participants était de 53 ans (extrêmes :

18-94). La seconde dose (prévue au 29^e jour) pouvait être administrée dans un intervalle allant de -7 à +14 jours pour la population PPS. 98 % des sujets vaccinés ont reçu la seconde dose 25 à 35 jours après la première dose (ce qui correspond à une fenêtre de -3 à +7 jours par rapport aux 28 jours).

Les cas de COVID-19 ont été confirmés par réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) et par un Comité d'adjudication. L'efficacité vaccinale globale et par principaux groupes d'âge est présentée dans le tableau 5.

Tableau 5. Analyse de l'efficacité vaccinale : cas de COVID-19[#] confirmés quelle que soit la sévérité, survenus à partir de 14 jours après la 2^e dose – PPS

Groupe d'âge (ans)	Spikevax (original)			Placebo			% d'efficacité vaccinale (IC à 95 %)*
	Sujets N	Cas de COVID-19 n	Taux d'incidence de la COVID-19 pour 1 000 personnes-années	Sujets N	Cas de COVID-19 n	Taux d'incidence de la COVID-19 pour 1 000 personnes-années	
Global (≥ 18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3-96,8)**
18 à < 65	10 551	7	2,875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6, 97,9)
≥ 65	3 583	4	4,595	3 552	29	33,728	86,4 (61,4, 95,2)
≥ 65 à < 75	2 953	4	5,586	2 864	22	31,744	82,4 % (48,9, 93,9)
≥ 75	630	0	0	688	7	41,968	100 % (NE, 100)

[#] COVID-19 : cas de COVID-19 symptomatique nécessitant un résultat positif du test RT-PCR et au moins 2 symptômes systémiques ou 1 symptôme respiratoire. Cas survenus 14 jours après la 2^e dose.

* Efficacité vaccinale et intervalle de confiance (IC) à 95 % estimés à partir d'un modèle de risque proportionnel de Cox stratifié

** L'IC n'est pas ajusté pour la multiplicité. Des analyses statistiques ajustées ont été réalisées dans une analyse intermédiaire incluant moins de cas de COVID-19, non décrites ici.

Parmi tous les sujets de la population PPS, aucun cas de COVID-19 sévère n'a été rapporté dans le groupe vaccin alors que 30 cas ont été rapportés sur 185 sujets (16 %) dans le groupe placebo. Parmi les 30 participants ayant présenté une forme sévère, 9 ont été hospitalisés, dont 2 ont été admis en unités de soins intensifs. Pour la majorité des autres formes sévères de COVID-19, seul le critère de saturation en oxygène (SpO₂) pour une forme sévère (SpO₂ ≤ 93 % en air ambiant) était présent.

L'efficacité de Spikevax (original) dans la prévention de la COVID-19, avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 (déterminée par une sérologie et l'analyse d'un prélèvement nasopharyngé à l'inclusion) à partir de 14 jours après la deuxième dose était de 93,6 % (IC à 95 % : 88,6, 96,5).

En outre, les analyses par sous-groupe du critère d'évaluation principal de l'efficacité ont montré une efficacité vaccinale estimée similaire selon le sexe, l'origine ethnique, et chez les participants présentant des comorbidités associées à un risque élevé de COVID-19 sévère.

Immunogénicité chez les adultes – après la dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax (original) sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée contre placebo, de confirmation de dose, menée chez des participants de 18 ans et plus (NCT04405076). Dans cette étude, 198 participants ont reçu deux doses (0,5 ml, 100 microgrammes à 1 mois d'intervalle) du schéma de primovaccination Spikevax (original). Dans une phase en ouvert de cette étude, 149 de ces participants (population per protocole) ont reçu une seule dose de rappel

(0,25 ml, 50 microgrammes) au moins 6 mois après avoir reçu la deuxième dose du schéma de primovaccination. Il a été montré qu'une seule dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) résultait en une augmentation de la moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants (GMFR [geometric mean fold rise]) d'un facteur 12,99 (IC à 95 % : 11,04, 15,29) entre avant la dose de rappel et 28 jours après la dose de rappel. La GMFR des titres d'anticorps neutralisants était d'un facteur 1,53 (IC à 95 % : 1,32, 1,77) en comparant la réponse 28 jours après la deuxième dose (primovaccination) et 28 jours après la dose de rappel.

Immunogénicité d'une dose de rappel après une primovaccination réalisée avec un autre vaccin autorisé contre la COVID-19 chez les adultes

La sécurité et l'immunogénicité d'une vaccination de rappel hétérologue avec Spikevax (original) ont été étudiées dans une étude menée à l'initiative de l'investigateur chez 154 participants. Le délai minimal entre la primovaccination réalisée avec un vaccin contre la COVID-19 à base de vecteur adénoviral ou à base d'ARN et l'injection de rappel avec Spikevax (original) était de 12 semaines (intervalle : 12 semaines à 20,9 semaines). La dose utilisée pour le rappel dans cette étude était de 100 microgrammes. Les titres d'anticorps neutralisants mesurés par un test de neutralisation de pseudovirus ont été évalués le jour 1 avant l'administration et les jours 15 et 29 après la dose de rappel. Une réponse au rappel a été mise en évidence, indépendamment de la primovaccination.

Les données d'immunogénicité sont uniquement disponibles à court terme ; la protection et la mémoire immunologique à long terme ne sont pas connues à ce jour.

Sécurité et immunogénicité de sept vaccins contre la COVID-19 utilisés pour la troisième dose (rappel) au Royaume-Uni

COV-BOOST est une étude de phase 2 multicentrique, randomisée, menée à l'initiative de l'investigateur, évaluant la troisième dose de vaccination (rappel) contre la COVID-19, avec un sous-groupe visant à évaluer l'immunologie de façon détaillée. Les participants étaient des adultes âgés de 30 ans ou plus, en bonne santé physique (les comorbidités légères à modérées bien contrôlées étaient autorisées), ayant reçu deux doses de vaccins Pfizer–BioNTech ou Oxford–AstraZeneca (première dose en décembre 2020, janvier 2021 ou février 2021) et ayant reçu la deuxième dose au moins 84 jours auparavant au moment de l'inclusion. Spikevax (original) a boosté les réponses des anticorps et des anticorps neutralisants et a été bien toléré, indépendamment de la primovaccination reçue. La dose utilisée pour le rappel dans cette étude était de 100 microgrammes. Les titres d'anticorps neutralisants mesurés par le test de neutralisation de pseudovirus ont été évalués le jour 28 après la dose de rappel.

Efficacité clinique chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans

L'étude chez l'adolescent est une étude clinique de phase 2/3 randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en cours (NCT04649151) visant à évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'efficacité de Spikevax (original) chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans. Les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2 ont été exclus de l'étude. Un total de 3 732 participants a été randomisé selon le rapport 2:1 pour recevoir 2 doses de Spikevax (original) ou de sérum physiologique en tant que placebo à 1 mois d'intervalle.

Une analyse secondaire d'efficacité a été effectuée sur 3 181 participants ayant reçu 2 doses de Spikevax (original) (n = 2 139) ou de placebo (n = 1 042) et présentant un statut négatif pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion dans la population per protocole. Il n'existait aucune différence notable au niveau des données démographiques et des conditions médicales préexistantes entre les participants ayant reçu Spikevax (original) et ceux ayant reçu le placebo.

La COVID-19 a été définie par une COVID-19 symptomatique, requérant un résultat RT-PCR positif et au moins 2 symptômes systémiques ou 1 symptôme respiratoire. Les cas commencent 14 jours après la deuxième dose.

Aucun cas de COVID-19 symptomatique n'a été observé dans le groupe Spikevax (original) et 4 cas de COVID-19 symptomatiques ont été observés dans le groupe placebo.

Immunogénicité chez les adolescents de 12 à 17 ans – après primovaccination par Spikevax

Une analyse de non-infériorité évaluant les titres neutralisants à 50 % le SARS-CoV-2 et les taux de séroréponses 28 jours après la dose 2 a été effectuée dans les sous-groupes d'immunogénicité per protocole des adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 340) dans l'étude chez l'adolescent et chez les participants âgés de 18 à 25 ans (n = 296) dans l'étude chez l'adulte. Les sujets ne présentaient aucun signe immunologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2. Le ratio des moyennes géométriques (RMG) des titres d'anticorps neutralisants chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans comparés à ceux des adultes âgés de 18 à 25 ans était de 1,08 (IC à 95 % : 0,94, 1,24). La différence au niveau du taux de séroréponse était de 0,2 % (IC à 95 % : -1,8, 2,4). Les critères de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG > 0,67 et borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence du taux de séroréponse > -10 %) ont été satisfaits.

Immunogénicité chez les adolescents de 12 à 17 ans – après dose de rappel Spikevax (original)

L'objectif principal d'immunogénicité de la phase de cette étude portant sur la dose de rappel était de déterminer l'efficacité de la dose de rappel chez les participants âgés de 12 à 17 ans, en comparant les réponses immunitaires après administration du rappel (jour 29) à celles obtenues après la dose 2 du schéma de primovaccination (jour 57) chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) participant à l'étude menée chez l'adulte. L'efficacité d'une dose de rappel de 50 microgrammes de Spikevax est déduite si les réponses immunitaires après administration de la dose de rappel (moyenne géométrique des concentrations [MGC] en anticorps neutralisants et taux de séroréponse [SRR, *seroresponse rate*]) répondent aux critères de non-infériorité prédéfinis (aussi bien en termes de MGC que de SRR), comparé aux réponses mesurées après la fin du schéma de primovaccination par Spikevax 100 microgrammes chez un sous-ensemble de jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) issu de l'étude pivot d'efficacité chez l'adulte.

Dans une phase en ouvert de cette étude, des participants âgés de 12 à 17 ans ont reçu une dose de rappel unique au moins 5 mois après la fin du schéma de primovaccination (deux doses espacées d'un mois). La population de l'analyse principale d'immunogénicité comprenait 257 patients à qui une dose de rappel avait été administrée dans cette étude, ainsi qu'un sous-ensemble aléatoire de 295 participants de l'étude menée chez les jeunes adultes (âgés de ≥ 18 à ≤ 25 ans) ayant suivi un schéma de primovaccination complet par le passé avec deux doses de Spikevax espacées d'un mois. Aucun des deux groupes de participants inclus à la population de l'analyse ne présentait de signes sérologiques ou virologiques d'infection par le SARS-CoV-2 avant la première dose de la primovaccination et avant la dose de rappel, respectivement.

Le RMG des MGC du jour 29 pour la dose de rappel chez l'adolescent a été comparé à celui des adultes : le RMG au jour 57 était de 5,1 (IC à 95 % : 4,5 ; 5,8), satisfaisant ainsi aux critères de non-infériorité (à savoir, borne inférieure de l'IC à 95 % > 0,667 [1/1,5] ; estimation ponctuelle $\geq 0,8$) ; la différence de SRR était de 0,7 % (IC à 95 % : -0,8 ; 2,4), répondant aux critères de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de SRR > -10 %).

Chez les 257 participants, la MGC des anticorps neutralisants avant dose de rappel (dose de rappel-jour 1) était de 400,4 (IC à 95 % : 370,0 ; 433,4). Au jour 29 après la dose de rappel, la MGC était de 7 172,0 (IC à 95 % : 6 610,4 ; 7 781,4). La MGC du jour 29 après rappel a été multipliée par 18 environ par rapport à la MGC avant rappel, démontrant l'activité de la dose de rappel chez l'adolescent. La SRR était de 100 (IC à 95 % : 98,6 ; 100,0).

Les critères de réussite prédéfinis pour l'objectif principal d'immunogénicité ont été remplis, permettant de déduire de l'étude adulte que le vaccin est efficace.

Efficacité clinique chez les enfants de 6 ans à 11 ans

L'étude pédiatrique est une étude clinique de phase 2/3 randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en cours, visant à évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'efficacité de Spikevax (original) chez les enfants âgés de 6 ans à 11 ans aux États-Unis et au Canada (NCT04796896). Les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2 ont été exclus de l'étude. Un total de 4 011 participants a été randomisé selon un rapport de 3:1 pour

recevoir 2 doses de Spikevax (original) ou de placebo à base de sérum physiologique à 1 mois d'intervalle.

Une analyse secondaire de l'efficacité évaluant les cas confirmés de COVID-19 accumulés jusqu'à la date de l'analyse des données du 10 novembre 2021 a été effectuée sur 3 497 participants ayant reçu deux doses (0,25 ml à 0 et 1 mois) de Spikevax (original) (n = 2 644) ou de placebo (n = 853) et qui présentaient un statut négatif pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion dans la population per protocole. Il n'existait aucune différence notable au niveau des données démographiques entre les participants ayant reçu Spikevax (original) et ceux ayant reçu le placebo.

La COVID-19 a été définie par une COVID-19 symptomatique survenue 14 jours après la deuxième dose, nécessitant un résultat RT-PCR positif et au moins 2 symptômes systémiques ou 1 symptôme respiratoire.

Trois cas de COVID-19 (0,1 %) ont été observés dans le groupe Spikevax (original) et quatre cas de COVID-19 (0,5 %) dans le groupe placebo.

Immunogénicité chez les enfants de 6 ans à 11 ans

Une analyse évaluant les titres neutralisants à 50 % le SARS-CoV-2 et les taux de séroréponses 28 jours après la dose 2 a été effectuée dans un sous-groupe incluant des enfants âgés de 6 ans à 11 ans (n = 319) inclus dans l'étude pédiatrique et chez des participants de 18 à 25 ans (n = 295) inclus dans l'étude chez l'adulte. Les sujets ne présentaient aucun signe immunologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 à l'inclusion. Le RMG des titres d'anticorps neutralisants chez les enfants de 6 ans à 11 ans comparés à ceux des adultes de 18 à 25 ans était de 1,239 (IC à 95 % : 1,072 ; 1,432). La différence au niveau du taux de séroréponse était de 0,1 % (IC à 95 % : -1,9 ; 2,1). Les critères de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG > 0,67 et borne inférieure de l'IC à 95 % pour la différence de taux de séroréponse > -10 %) ont été satisfaits.

Immunogénicité chez les enfants de 6 à 11 ans – après dose de rappel Spikevax (original)

L'objectif principal d'immunogénicité de la phase de cette étude portant sur la dose de rappel était de déterminer l'efficacité de la dose de rappel chez les participants âgés de 6 ans à 11 ans, en comparant les réponses immunitaires après administration du rappel (jour 29) à celles obtenues après la dose 2 du schéma de primovaccination (jour 57) chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) participant à cette étude, où une efficacité de 93 % a été démontrée. L'efficacité d'une dose de rappel de 25 microgrammes de Spikevax est déduite si les réponses immunitaires après administration de la dose de rappel (moyenne géométrique des concentrations [MGC] en anticorps neutralisants et taux de séroréponse [SRR, *seroresponse rate*]) répondent aux critères de non-infériorité prédéfinis (aussi bien en termes de MGC que de SRR), comparé aux réponses mesurées après la fin du schéma de primovaccination par Spikevax 100 microgrammes chez un sous-ensemble de jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) issu de l'étude pivot d'efficacité chez l'adulte.

Dans une phase en ouvert de cette étude, des participants âgés de 6 à 11 ans ont reçu une dose de rappel unique au moins 6 mois après la fin du schéma de primovaccination (deux doses espacées d'un mois). La population de l'analyse principale d'immunogénicité comprenait 95 participants de l'étude chez l'enfant de 6 ans à 11 ans à qui une dose de rappel avait été administrée, ainsi qu'un sous-ensemble aléatoire de 295 participants de l'étude menée chez les jeunes adultes ayant reçu deux doses de Spikevax espacées d'un mois. Aucun des deux groupes de participants inclus à la population de l'analyse ne présentait de signes sérologiques ou virologiques d'infection par le SARS-CoV-2 avant la première dose de la primovaccination et avant la dose de rappel, respectivement.

Chez les 95 participants, la MGC des anticorps neutralisants du jour 29 après rappel était de 5 847,5 (IC à 95 % : 4 999,6 ; 6 839,1). La SRR était de 100 (IC à 95 % : 95,9 ; 100,0). Les taux sériques d'anticorps neutralisants chez les enfants de 6 ans à 11 ans dans le sous-ensemble d'immunogénicité per protocole, négatifs au SARS-CoV-2 avant le rappel, ont été étudiés et comparés aux résultats obtenus chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans). Le RMG des MGC du jour 29 pour la dose de rappel comparé à la MGC du jour 57 chez les jeunes adultes était de 4,2 (IC à 95 % : 3,5 ; 5,0), répondant aux critères de non-infériorité (à savoir, borne inférieure de l'IC à 95 % > 0,667) ; la

différence de SRR était de 0,7 % (IC à 95 % : -3,5 ; 2,4), satisfaisant ainsi aux critères de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de SRR > -10 %).

Les critères de réussite prédéfinis pour l'objectif principal d'immunogénicité ont été remplis, permettant de déduire l'efficacité de la dose de rappel. La vive réponse de rappel observable dans les 4 semaines suivant l'administration de la dose de rappel témoigne de l'amorçage important induit par le schéma de primovaccination par Spikevax.

Efficacité clinique chez les enfants de 6 mois à 5 ans

Une étude de phase 2/3 en cours a été menée pour évaluer la sécurité, la tolérance, la réactogénicité et l'efficacité de Spikevax chez des enfants en bonne santé âgés de 6 mois à 11 ans. L'étude a inclus des enfants dans 3 groupes d'âge : de 6 ans à 11 ans ; 2 ans à 5 ans ; et 6 mois à 23 mois.

Une analyse descriptive de l'efficacité évaluant les cas confirmés de COVID-19 accumulés jusqu'à la date limite des données du 21 février 2022 a été réalisée chez 5 476 participants âgés de 6 mois à 5 ans qui ont reçu deux doses (à 0 et 1 mois) de Spikevax (n = 4 105) ou de placebo (n = 1 371) et avaient un statut de base négatif pour le SARS-CoV-2 (appelé l'ensemble per protocole pour l'efficacité). Il n'y avait aucune différence notable dans les données démographiques entre les participants qui ont reçu Spikevax et ceux qui ont reçu le placebo.

La durée médiane du suivi de l'efficacité après la dose 2 était de 71 jours pour les participants âgés de 2 ans à 5 ans et de 68 jours pour les participants âgés de 6 mois à 23 mois.

L'efficacité du vaccin dans cette étude a été observée pendant la période où le variant B.1.1.529 (Omicron) était le variant prédominant en circulation.

L'efficacité du vaccin (EV) dans la partie 2 pour l'ensemble d'efficacité per protocole pour les cas de COVID-19 14 jours ou plus après la dose 2, en utilisant la « définition de cas COVID-19 P301 » (c'est-à-dire la définition utilisée dans l'étude pivot d'efficacité chez l'adulte), était de 46,4 % (IC à 95 % : 19,8, 63,8) pour les enfants âgés de 2 ans à 5 ans et de 31,5 % (IC à 95 % : -27,7, 62,0) pour les enfants âgés de 6 mois à 23 mois.

Immunogénicité chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans

Pour les enfants âgés de 2 ans à 5 ans, la comparaison des réponses des AcN au jour 57 dans ce sous-ensemble d'immunogénicité per protocole de la partie 2 (n = 264 ; 25 microgrammes) à celles des jeunes adultes (n = 295 ; 100 microgrammes) a démontré un RMG de 1,014 (IC à 95 % : 0,881, 1,167), répondant aux critères de réussite de non-infériorité (c'est-à-dire borne inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG \geq 0,67 ; estimation ponctuelle \geq 0,8). La moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants (GMFR [*geometric mean fold rise*]) entre l'inclusion et le jour 57 pour ces enfants était de 183,3 (IC à 95 % : 164,03 ; 204,91). La différence de taux de séroréponse (SRR [*seroresponse rate*]) entre les enfants et les jeunes adultes était de -0,4 % (IC à 95 % : -2,7 %, 1,5 %), ce qui répondait également aux critères de réussite de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de SRR > -10 %).

Pour les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 mois à 23 mois, la comparaison des réponses des AcN au jour 57 dans ce sous-ensemble d'immunogénicité per protocole de la partie 2 (n = 230 ; 25 microgrammes) à celles des jeunes adultes (n = 295 ; 100 microgrammes) a démontré un RMG de 1,280 (IC à 95 % : 1,115, 1,470), répondant aux critères de réussite de non-infériorité (c'est-à-dire borne inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG \geq 0,67 ; estimation ponctuelle \geq 0,8). La différence de taux de SRR entre les nourrissons/jeunes enfants et les jeunes adultes était de 0,7 % (IC à 95 % : -1,0 %, 2,5 %), répondant également aux critères de réussite de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de taux de séroréponse > -10 %).

En conséquence, les critères de réussite prédéfinis pour l'objectif principal d'immunogénicité ont été satisfaits pour les deux groupes d'âge, permettant de déduire l'efficacité de 25 microgrammes chez les enfants de 2 à 5 ans, ainsi que chez les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 mois à 23 mois (tableaux 6 et 7).

Tableau 6. Résumé du ratio de la moyenne géométrique des concentrations et du taux de séroréponse - comparaison des participants âgés de 6 mois à 23 mois aux participants âgés de 18 à 25 ans - ensemble d'immunogénicité per protocole

		6 mois à 23 mois n = 230	18 ans à 25 ans n = 291	6 mois à 23 mois/ 18 ans à 25 ans	
Test	Moment	MGC (IC à 95 %)*	MGC (IC à 95 %)*	Ratio MGC (IC à 95 %) ^a	A rempli le critère de non-infériorité (O/N) ^b
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 ^c	28 jours après la 2e dose	1 780,7 (1 606,4; 1 973,8)	1 390,8 (1 269,1; 1 524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	O
		Séroréponse % (IC à 95 %) ^d	Séroréponse % (IC à 95 %) ^d	Différence dans le taux de séroréponse % (IC à 95 %) ^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

MGC = Moyenne géométrique des concentrations

n = nombre de participants avec des données non manquantes à l'inclusion et au jour 57

* Les valeurs d'anticorps rapportées comme étant inférieures à la limite inférieure de quantification (LIQ) sont remplacées par 0,5 x LIQ. Les valeurs supérieures à la limite supérieure de quantification (LSQ) sont remplacées par la LSQ si les valeurs réelles ne sont pas disponibles.

^a Les taux d'anticorps transformés en log sont analysés à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) avec la variable de groupe (participants de 6 mois à 5 ans et jeunes adultes) comme effet fixe. Les moyennes des MC résultantes, la différence des moyennes des MC et les IC à 95 % sont retransformés à l'échelle d'origine pour la présentation.

^b La non-infériorité est déclarée si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le rapport des MGC est supérieure à 0,67, avec une estimation ponctuelle > 0,8 et si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence du taux de séroréponse est supérieur à -10 %, avec une estimation ponctuelle > -5 %.

^c La moyenne géométrique des concentrations (MGC) finales d'anticorps en UA/ml a été déterminée à l'aide du test de microneutralisation du SARS-CoV-2.

^d La séroréponse due à la vaccination spécifique à la concentration d'anticorps neutralisants RVP du SARS-CoV-2 au niveau du sujet est définie dans le protocole comme un changement d'un niveau inférieur à la LIQ à une valeur égale ou supérieure à 4 x LIQ, ou au moins une augmentation de 4 fois si la valeur de référence est égale ou supérieure à la LIQ. L'IC à 95 % de la séroréponse est calculé à l'aide de la méthode Clopper-Pearson.

^e La différence dans l'IC à 95 % du taux de séroréponse est calculée à l'aide des limites de confiance de Miettinen-Nurminen (score).

Tableau 7. Résumé du ratio des moyennes géométriques des concentrations et du taux de séroréponse - comparaison des participants âgés de 2 ans à 5 ans aux participants âgés de 18 à 25 ans - ensemble d'immunogénicité per protocole

		2 ans à 5 ans n = 264	18 ans à 25 ans n=291	2 ans à 5 ans/ 18 ans à 25 ans	
Test	Moment	MGC (IC à 95 %)*	MGC (IC à 95 %)*	Ratio MGC (IC à 95 %) ^a	A rempli le critère de non-infériorité (O/N) ^b
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 ^c	28 jours après la 2e dose	1 410,0 (1 273,8; 1 560,8)	1 390,8 (1 262,5; 1 532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	O
		Séroréponse % (IC à 95 %) ^d	Séroréponse % (IC à 95 %) ^d	Différence dans le taux de séroréponse % (IC à 95 %) ^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

MGC = Moyenne géométrique des concentrations

n = nombre de participants avec des données non manquantes à l'inclusion et au jour 57

* Les valeurs d'anticorps rapportées comme étant inférieures à la limite inférieure de quantification (LIQ) sont remplacées par 0,5 x LIQ. Les valeurs supérieures à la limite supérieure de quantification (LSQ) sont remplacées par la LSQ si les valeurs réelles ne sont pas disponibles.

^a Les taux d'anticorps transformés en log sont analysés à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) avec la variable de groupe (participants de 6 mois à 5 ans et jeunes adultes) comme effet fixe. Les moyennes des MC résultantes, la différence des moyennes des MC et les IC à 95 % sont retransformés à l'échelle d'origine pour la présentation.

^b La non-infériorité est déclarée si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le rapport des MGC est supérieure à 0,67, avec une estimation ponctuelle > 0,8 et si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence du taux de séroréponse est supérieur à -10 %, avec une estimation ponctuelle > -5 %.

^c La moyenne géométrique des concentrations (MGC) finales d'anticorps en UA/ml a été déterminée à l'aide du test de microneutralisation du SARS-CoV-2.

^d La séroréponse due à la vaccination spécifique à la concentration d'anticorps neutralisants RVP du SARS-CoV-2 au niveau du sujet est définie dans le protocole comme un changement d'un niveau inférieur à la LIQ à une valeur égale ou supérieure à 4 x LIQ, ou au moins une augmentation de 4 fois si la valeur de référence est égale ou supérieure à la LIQ. L'IC à 95 % de la séroréponse est calculé à l'aide de la méthode Clopper-Pearson.

^e La différence dans l'IC à 95 % du taux de séroréponse est calculée à l'aide des limites de confiance de Miettinen-Nurminen (score).

Immunogénicité chez les receveurs d'une greffe d'organe solide

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de Spikevax (original) ont été évaluées dans une étude ouverte de phase 3b, en deux parties, chez des adultes ayant bénéficié d'une greffe d'organe solide (GOS), y compris des greffes de rein et de foie (mRNA-1273-P304). Une dose de 100 microgrammes (0,5 ml) a été administrée, correspondant à la dose autorisée au moment où l'étude a été menée.

Dans la partie A, 128 bénéficiaires d'une GOS ont reçu une troisième dose de Spikevax (original). Dans la partie B, 159 bénéficiaires d'une GOS ont reçu une dose de rappel au moins 4 mois après la dernière dose.

L'immunogénicité dans l'étude a été évaluée en mesurant les titres d'anticorps neutralisants dirigés contre le pseudovirus exprimant la souche SARS-CoV-2 ancestrale (D614G) à 1 mois après la dose 2, la dose 3, la dose de rappel et jusqu'à 12 mois après la dernière dose dans la partie A, et jusqu'à 6 mois après la dose de rappel dans la partie B.

Trois doses de Spikevax (original) ont induit une augmentation des titres d'anticorps neutralisants par rapport aux mesures avant la dose 1 et après la dose 2. Une proportion plus élevée de participants bénéficiaires d'une GOS ayant reçu trois doses ont atteint une séroréponse par rapport aux participants qui avaient reçu deux doses. Les taux d'anticorps neutralisants observés chez les participants bénéficiaires d'une greffe du foie ayant reçu trois doses étaient comparables aux réponses observées après la dose 2 chez les participants adultes immunocompétents négatifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion. Les réponses en anticorps neutralisants ont continué à être numériquement inférieures après la dose 3 chez les participants ayant reçu une greffe de rein en comparaison des participants ayant reçu une greffe de foie. Les taux d'anticorps neutralisants observés un mois après la dose 3 ont persisté pendant six mois avec des taux d'anticorps maintenus à un niveau 26 fois plus élevé et un taux de séroréponse à 67 % par rapport à l'inclusion.

Une quatrième dose (rappel) de Spikevax (original) a amélioré la réponse en anticorps neutralisants chez les participants bénéficiaires d'une SOG par rapport aux mesures après la dose 3, quels que soient les vaccins précédemment reçus [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 ou toute association contenant de l'ARNm] ; toutefois, les participants ayant reçu une greffe de rein ont présenté des réponses en anticorps neutralisants numériquement inférieures par rapport aux participants ayant reçu une greffe de foie.

Sujets âgés

Spikevax (original) a été évalué chez des individus âgés de 6 mois et plus, incluant 3 768 sujets âgés de 65 ans et plus. L'efficacité de Spikevax (original) chez les sujets âgés (≥ 65 ans) était en cohérence avec celle observée chez les sujets adultes plus jeunes (18-64 ans).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Spikevax (original) dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique en prévention de la COVID-19 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de toxicité des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicité générale

Des études de toxicité générale ont été réalisées sur des rats (administration intramusculaire allant jusqu'à 4 doses, excédant la dose humaine, données toutes les 2 semaines). Un œdème et un érythème transitoires et réversibles au site d'injection, ainsi que des modifications transitoires et réversibles des valeurs biologiques (notamment élévation des éosinophiles, du temps de céphaline activée et du fibrinogène) ont été observés. Les résultats suggèrent que la toxicité potentielle pour l'homme est faible.

Génotoxicité/cancérogénicité

Des études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* ont été menées sur le nouveau composant lipidique SM-102 du vaccin. Les résultats suggèrent que le potentiel génotoxique pour l'homme est très faible. Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée.

Toxicité sur la reproduction

Dans une étude de toxicité sur le développement, 0,2 ml d'une formulation vaccinale contenant la même quantité d'ARNm (100 microgrammes) et d'autres ingrédients inclus dans une dose humaine de Spikevax (original) ont été administrés à des rates par voie intramusculaire à quatre reprises : 28 et 14 jours avant l'accouplement, et aux jours 1 et 13 de la gestation. Des réponses anticorps contre le SARS-CoV-2 étaient présentes chez les mères avant accouplement et jusqu'à la fin de l'étude, au jour 21 de la lactation, ainsi que chez les fœtus et la progéniture. Aucun effet indésirable lié au vaccin n'a été rapporté sur la fertilité de la femelle, la gestation, le développement fœtal ou celui de la progéniture ou sur le développement postnatal. Il n'y a pas de données disponibles sur le transfert placentaire ou l'excrétion dans le lait maternel du vaccin Spikevax (original).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

SM-102 (heptadécane-9-yl 8-((2-hydroxyéthyl)[6-oxo-6-(undécyl)hexyl]amino)octanoate)

Cholestérol

1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)

1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3 méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG)

Trométamol

Chlorhydrate de trométamol

Acide acétique

Acétate de sodium trihydraté

Saccharose

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ni dilué.

6.3 Durée de conservation

Flacon multidose non ouvert (Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml, dispersion injectable)

9 mois entre -50 °C et -15 °C.

Au cours de cette période de 9 mois, une fois sorti du congélateur, le flacon de vaccin non ouvert peut être conservé au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière, pendant 30 jours au maximum.

La stabilité physicochimique des flacons de vaccin non ouverts a été démontrée pendant 12 mois entre -50 °C et -15 °C, **à condition qu'une fois décongelé et conservé à une température de 2 °C à 8 °C**, à l'abri de la lumière, **le flacon non ouvert soit utilisé dans les 14 jours maximum** (au lieu de 30 jours, en cas de conservation du produit entre -50 °C et -15 °C pendant 9 mois), sans toutefois dépasser une durée de conservation totale de 12 mois.

- Lorsque le vaccin est placé à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservé, la nouvelle date de péremption à une température de 2 °C à 8 °C doit être notée sur l'emballage extérieur.

- Si le vaccin est reçu à une température de 2 °C à 8 °C, il doit être conservé entre 2 °C et 8 °C. La date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur doit avoir été remplacée par la nouvelle date de péremption à une température de 2 °C à 8 °C.

Pendant cette période, le vaccin peut être transporté pendant une durée maximale de 36 heures à une température de 2 °C à 8 °C (voir rubrique 6.4).

Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

Le flacon de vaccin non ouvert peut être conservé à une température comprise entre 8 °C et 25 °C pendant un maximum de 24 heures après son retrait du réfrigérateur.

Flacon multidose après prélèvement de la première dose (Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml, dispersion injectable)

La stabilité physicochimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 19 heures entre 2 °C et 25 °C après prélèvement de la première dose (au cours de la période d'utilisation autorisée de 30 jours ou 14 jours, respectivement, entre 2 °C et 8 °C, y compris la période autorisée de 24 heures entre 8 °C et 25 °C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation du vaccin en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Flacon unidose non ouvert (Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable)

9 mois entre -50 °C et -15 °C.

Au cours de cette période de 9 mois, une fois sortis du congélateur, les flacons unidoses peuvent être conservés au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière, pendant 30 jours au maximum.

La stabilité physicochimique des flacons unidose de vaccin non ouverts a été démontrée pendant 12 mois entre -50 °C et -15 °C, **à condition qu'une fois décongelé et conservé à une température de 2 °C à 8 °C**, à l'abri de la lumière, **le flacon unidose non ouvert soit utilisé dans les 14 jours maximum** (au lieu de 30 jours, en cas de conservation du produit entre -50 °C et -15 °C pendant 9 mois), sans toutefois dépasser une durée de conservation totale de 12 mois.

- Lorsque le vaccin est placé à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservé, la nouvelle date de péremption à une température de 2 °C à 8 °C doit être notée sur l'emballage extérieur.
- Si le vaccin est reçu à une température de 2 °C à 8 °C, il doit être conservé entre 2 °C et 8 °C. La date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur doit avoir été remplacée par la nouvelle date de péremption à une température de 2 °C à 8 °C.

Pendant cette période, les flacons unidoses peuvent être transportés pendant une durée maximale de 36 heures à une température de 2 °C à 8 °C (voir rubrique 6.4).

Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

Les flacons unidose non ouverts peuvent être conservés à une température comprise entre 8 °C et 25 °C pendant un maximum de 24 heures après leur retrait du réfrigérateur.

Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

9 mois entre -50 °C et -15 °C.

Au cours de cette période de 9 mois, une fois sorties du congélateur, les seringues préremplies peuvent être conservées au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière, pendant 30 jours au maximum (voir rubrique 6.4).

La stabilité physicochimique des seringues préremplies non ouvertes a été démontrée pendant 12 mois entre -50 °C et -15 °C, **à condition qu'une fois décongelée et conservée à une température de 2 °C à 8 °C**, à l'abri de la lumière, **la seringue préremplie non ouverte soit utilisée dans les 14 jours maximum** (au lieu de 30 jours, en cas de conservation du produit entre -50 °C et -15 °C pendant 9 mois), sans toutefois dépasser une durée de conservation totale de 12 mois.

- Lorsque le vaccin est placé à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservé, la nouvelle date de péremption à une température de 2 °C à 8 °C doit être notée sur l'emballage extérieur.
- Si le vaccin est reçu à une température de 2 °C à 8 °C, il doit être conservé entre 2 °C et 8 °C. La date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur doit avoir été remplacée par la nouvelle date de péremption à une température de 2 °C à 8 °C.

La durée de transport des seringues préremplies est limitée à la durée maximale pour laquelle le conteneur de transport est qualifié.

Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

Les seringues préremplies peuvent être conservées à une température comprise entre 8 °C et 25 °C pendant un maximum de 24 heures après leur retrait du réfrigérateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml, dispersion injectable (flacon multidose)

À conserver au congélateur entre -50 °C et -15 °C.

Une fois décongelé, conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et ne pas recongeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après décongélation, voir la rubrique 6.3.

Pour les conditions de conservation des flacons multidoses après prélèvement de la première dose, voir la rubrique 6.3.

Transport des flacons multidoses décongelés à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C

Si le transport entre -50 °C et -15 °C n'est pas réalisable, les données disponibles sont favorables au transport d'un ou de plusieurs flacons décongelés à l'état liquide pendant maximum 36 heures entre 2 °C et 8 °C (au cours de la durée de conservation de 30 jours ou 14 jours, respectivement, entre 2 °C et 8 °C). Une fois décongelés et transportés à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C, les flacons ne doivent pas être recongelés et doivent être conservés entre 2 °C et 8 °C jusqu'à utilisation.

Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable (flacon unidose)

À conserver au congélateur entre -50 °C et -15 °C.

Une fois décongelé, conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et ne pas recongeler.

Conserver le flacon unidose dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après décongélation, voir la rubrique 6.3.

Transport des flacons unidoses décongelés à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C

Si le transport entre -50 °C et -15 °C n'est pas réalisable, les données disponibles sont favorables au transport d'un ou de plusieurs flacons décongelés à l'état liquide pendant maximum 36 heures entre 2 °C et 8 °C (au cours de la durée de conservation de 30 jours ou 14 jours, respectivement, entre 2 °C et 8 °C). Une fois décongelés et transportés à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C, les flacons unidoses ne doivent pas être recongelés et doivent être conservés entre 2 °C et 8 °C jusqu'à utilisation.

Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

À conserver au congélateur entre -50 °C et -15 °C.

Une fois décongelé, conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et ne pas recongeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après décongélation, voir la rubrique 6.3.

Transport des seringues préremplies décongelées à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C

Si le transport entre -50 °C et -15 °C n'est pas réalisable, les données disponibles sont favorables au transport d'une ou de plusieurs seringues préremplies décongelées à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C (au cours de la durée de conservation de 30 jours ou 14 jours, respectivement, entre 2 °C et 8 °C). Une fois décongelées et transportées à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C, les seringues préremplies ne doivent pas être recongelées et doivent être conservées entre 2 °C et 8 °C jusqu'à utilisation. La durée de transport des seringues préremplies est limitée à la durée maximale pour laquelle le conteneur de transport est qualifié.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml, dispersion injectable (flacon multidose)

Dispersion de 2,5 ml dans un flacon multidose (verre de type 1 ou verre de type équivalent au type 1 ou en polymère cyclo-oléfine avec revêtement barrière intérieur) avec un bouchon (caoutchouc chlorobutyle) et une capsule en plastique bleu amovible avec opercule (aluminium).

Présentation : 10 flacons multidoses. Chaque flacon contient 2,5 ml.

Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable (flacon unidose)

Dispersion de 0,5 ml dans un flacon unidose (verre de type 1 ou verre de type équivalent) avec un bouchon (caoutchouc chlorobutyle) et une capsule en plastique bleu amovible avec opercule (aluminium).

Présentations :

1 flacon unidose

10 flacons unidoses

Chaque flacon contient 0,5 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

Dispersion de 0,5 ml dans une seringue préremplie (copolymère d'oléfine cyclique) avec bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle enduit) et capuchon (caoutchouc bromobutyle, sans aiguille).

La seringue préremplie est emballée dans une alvéole en papier située dans une boîte en carton ou dans 1 blister transparent contenant 1 seringue préremplie ou 5 blisters transparents contenant 2 seringues préremplies chacun.

Présentations :

1 seringue préremplie

10 seringues préremplies

Chaque seringue préremplie contient 0,5 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le vaccin doit être préparé et administré par un professionnel de santé qualifié en respectant les règles d'asepsie afin de maintenir la stérilité de la dispersion.

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml, dispersion injectable (flacon multidose)

Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Ne pas agiter ni diluer. Tourner délicatement le flacon après la décongélation et avant chaque prélèvement.

Vérifier que le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax XBB.1.5. Si le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax 0,1 mg/ml, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consulter le résumé des caractéristiques de cette formulation.

De préférence, percez le bouchon chaque fois à un endroit différent.

Un sur-remplissage est inclus dans chaque flacon multidose pour garantir que 5 doses de 0,5 ml ou un maximum de 10 doses de 0,25 ml puissent être administrées, en fonction de l'âge de l'individu.

Avant utilisation, décongeler chaque flacon multidose en suivant les instructions ci-dessous (tableau 8). Après décongélation au réfrigérateur, laisser le flacon reposer à température ambiante pendant 15 minutes avant l'administration.

Tableau 8. Instructions de décongélation pour les flacons multidoses avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (dans un réfrigérateur)	Durée de la décongélation	Température de décongélation (à température ambiante)	Durée de la décongélation
Flacon multidose	2 – 8 °C	2 heures et 30 minutes	15 °C – 25 °C	1 heure

Après décongélation

Flacon intact

Durées maximales

- 30 jours** Réfrigérateur dans les 9 mois de la période de conservation 2° à 8°C
- 24 heures** Conservation au frais jusqu'à température ambiante 8° à 25°C
- OU**
- 14 jours** Réfrigérateur dans les 12 mois de la période de conservation 2° à 8°C
- 24 heures** Conservation au frais jusqu'à température ambiante 8° à 25°C



Une fois que la première dose a été prélevée

Durée maximale

19 heures Réfrigérateur ou température ambiante

Le flacon doit être conservé entre 2° et 25°C. Noter la date et l'heure de mise au rebut sur l'étiquette du flacon. Une fois perforé, le flacon doit être jeté après 19 heures.



Prélever chaque dose du flacon à l'aide de nouvelles aiguilles et seringues stériles pour chaque injection, afin de prévenir toute transmission d'agent infectieux d'une personne à une autre.

La dose dans la seringue doit être utilisée immédiatement.

Une fois que le flacon a été percé pour prélever la première dose, le vaccin doit être utilisé immédiatement et jeté après 19 heures.

Tout vaccin inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Ne JAMAIS recongeler un vaccin décongelé

Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable (flacon unidose)

Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Ne pas agiter ni diluer. Tourner délicatement le flacon après la décongélation et avant le prélèvement.

Vérifier que le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax XBB.1.5. Si le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consulter le résumé des caractéristiques de cette formulation.

Avant utilisation, décongeler chaque flacon en suivant les instructions ci-dessous. Chaque flacon unidose ou le carton contenant 1 ou 10 flacons unidose peut être décongelé, soit au réfrigérateur, soit à température ambiante (tableau 9).

Tableau 9. Instructions de décongélation des flacons unidose et boîtes en carton avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (au réfrigérateur)	Durée de la décongélation	Température de décongélation (à température ambiante)	Durée de la décongélation
Flacon unidose	2 °C– 8 °C	45 minutes	15 °C – 25 °C	15 minutes
Boîte en carton	2 °C– 8 °C	1 heure et 45 minutes	15 °C – 25 °C	45 minutes

Si les flacons sont décongelés à une température comprise entre 2 et 8 °C, il convient de les laisser à température ambiante (15 °C à 25 °C) pendant 15 minutes environ avant administration.

Administration

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire, de préférence au niveau du muscle deltoïde, dans le haut du bras. Ne pas administrer ce vaccin par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique.

Flacons multidoses

Administration

Tourner délicatement après la décongélation et avant chaque prélèvement.
Le vaccin est prêt à l'emploi une fois décongelé. **Ne pas secouer, ni diluer.**

Avant l'injection, vérifiez chaque dose afin de :

Vérifier que le liquide est **blanc à blanc cassé**, à la fois dans le flacon et dans la seringue

Vérifier le volume dans la seringue

Le vaccin peut contenir des particules blanches ou translucides inhérentes au produit.

Si la dose n'est pas correcte, ou en présence d'une coloration anormale ou d'autres particules, ne pas administrer le vaccin.



Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

Ne pas agiter ni diluer le contenu de la seringue préremplie.

Chaque seringue préremplie est destinée à un usage unique exclusivement. Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Une (1) dose de 0,5 ml peut être administrée à partir de chaque seringue préremplie.

Spikevax XBB.1.5 est présenté en seringue préremplie à dose unitaire (sans aiguille) contenant 0,5 ml (50 microgrammes d'andusoméran) d'ARNm et doit être décongelé avant administration.

Avant utilisation, décongeler chaque seringue préremplie en suivant les instructions ci-dessous. Les seringues peuvent être décongelées dans les emballages blisters (chaque blister contenant 1 ou 2 seringues préremplies, selon la présentation) ou directement dans la boîte en carton, soit au réfrigérateur, soit à température ambiante (tableau 10).

Tableau 10. Instructions de décongélation des seringues préremplies et boîtes en carton de Spikevax XBB.1.5 avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (au réfrigérateur, en °C)	Durée de la décongélation (en minutes)	Température de décongélation (à température ambiante, en °C)	Durée de la décongélation (en minutes)
Seringue préremplie dans son emballage blister	2 – 8	55	15 – 25	45
Boîte en carton	2 – 8	155	15 – 25	140

Vérifier que le nom de produit des seringues préremplies est bien Spikevax XBB.1.5. Si le nom du produit est Spikevax 50 microgrammes, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consulter le résumé des caractéristiques du produit pour cette formulation.

Instructions de manipulation des seringues préremplies de Spikevax XBB.1.5

- Laisser reposer chaque seringue préremplie à température ambiante (15 °C à 25 °C) pendant 15 minutes avant l'administration.
- Ne pas agiter.
- La seringue préremplie doit être inspectée visuellement pour identifier toute particule et toute coloration anormale avant l'administration.
- Spikevax XBB.1.5 est une dispersion blanche à blanc cassé qui peut contenir des particules blanches ou translucides liées au produit. Ne pas administrer si le vaccin présente une coloration anormale ou contient d'autres particules.
- Les aiguilles ne sont pas incluses dans les boîtes de seringues préremplies.
- Utiliser une aiguille stérile de taille appropriée pour une injection intramusculaire (21 gauges ou plus fine).
- Tenir la seringue à la verticale, pointée vers le haut, et retirer le capuchon en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que le capuchon se détache. Retirer le capuchon dans un mouvement lent et continu. Éviter de tirer sur le capuchon en le tournant.
- Fixer l'aiguille en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée à la seringue.
- Retirer le capuchon de l'aiguille lorsque vous êtes prêt(e) pour l'administration.
- Administrer la dose entière par voie intramusculaire.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
 C/ Julián Camarillo n° 31
 28037 Madrid
 Espagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1507/011
EU/1/20/1507/012
EU/1/20/1507/013
EU/1/20/1507/014
EU/1/20/1507/015
EU/1/20/1507/016
EU/1/20/1507/017
EU/1/20/1507/018

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 6 janvier 2021
Date du dernier renouvellement : 3 octobre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE
ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

LONZA AG
Lonzastrasse
3930 Viège
Suisse

ModernaTX, Inc.
One Moderna Way
Norwood, MA 02062
États-Unis

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Paseo de Europa, 50
28703. San Sebastián de los Reyes
Madrid
Espagne

Recipharm Monts
18 Rue de Montbazon
Monts, France 37260

Moderna Biotech Spain S.L.
C/ Julián Camarillo n° 31
28037 Madrid
Espagne

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Calle Julián Camarillo n°35
28037 Madrid
Espagne

Patheon Italia S.p.a.
Viale G.B. Stucchi
110
20900 Monza
Italie

Patheon Italia S.p.a.
2 Trav. SX Via Morolense 5
03013 Ferentino (FR)
Italie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (FLACON MULTIDOSE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spikevax 0,2 mg/ml dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
élasoméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon multidose contient 5 ml.
Une dose (0,5 ml) contient 100 microgrammes d'élasoméran.
Une dose (0,25 ml) contient 50 microgrammes d'élasoméran.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : SM-102, cholestérol, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG), trométamol, chlorhydrate de trométamol, acide acétique, acétate de sodium trihydraté, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable
10 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.
Lire la notice avant utilisation.



Scannez [ici pour la notice](#) ou consultez www.modernacovid19global.com.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver congelé entre -50 °C et -15 °C.

Lire la notice pour la durée de conservation après première ouverture et les informations de conservation supplémentaires.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1507/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON MULTIDOSE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Spikevax 0,2 mg/ml dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
élasoméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Flacon multidose
5 ml

6. AUTRE



Scannez ici pour la notice ou consultez www.modernacovid19global.com.

Date/heure d'élimination :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (FLACON MULTIDOSE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spikevax 0,1 mg/ml dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
élasoméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon multidose contient 2,5 ml. Une dose (0,5 ml) contient 50 microgrammes d'élasoméran.
Une dose (0,25 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : SM-102, cholestérol, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG), trométamol, chlorhydrate de trométamol, acide acétique, acétate de sodium trihydraté, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable
10 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.
Lire la notice avant utilisation.



Scannez ici pour la notice ou consultez www.modernacovid19global.com.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver congelé entre -50 °C et -15 °C.

Lire la notice pour la durée de conservation après première ouverture et les informations de conservation supplémentaires.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
C/ Julián Camarillo n° 31
28037 Madrid
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1507/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON MULTIDOSE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Spikevax 0,1 mg/ml dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
élasoméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Flacon multidose
2,5 ml

6. AUTRE



Scannez ici pour la notice ou consultez www.modernacovid19global.com.
Date/heure d'élimination

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SERINGUE PRÉREMPLIE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spikevax 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
élasoméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 0,5 ml. Une dose (0,5 ml) contient 50 microgrammes d'élasoméran.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : SM-102, cholestérol, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG), trométamol, chlorhydrate de trométamol, acide acétique, acétate de sodium trihydraté, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable
10 seringues préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.
Lire la notice avant utilisation.
Usage unique



Scannez ici pour la notice ou consultez www.modernacovid19global.com.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver congelé entre -50 °C et -15 °C.

Lire la notice pour la durée de conservation et les informations de conservation supplémentaires.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo n° 31

28037 Madrid

Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1507/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Spikevax 50 microgrammes, dispersion injectable
élasoméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (FLACON MULTIDOSE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
élasoméran/imélasoméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon multidose contient 2,5 ml. Une dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes d'imélasoméran. Une dose (0,25 ml) contient 12,5 microgrammes d'élasoméran et 12,5 microgrammes d'imélasoméran.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : SM-102, cholestérol, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG), trométamol, chlorhydrate de trométamol, acide acétique, acétate de sodium trihydraté, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable
10 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.
Lire la notice avant utilisation.



Scannez ici pour la notice ou consultez www.modernacovid19global.com.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver congelé entre -50 °C et -15 °C.

Lire la notice pour la durée de conservation après première ouverture et les informations de conservation supplémentaires.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo n° 31

28037 Madrid

Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1507/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON MULTIDOSE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
élasoméran/imélasoméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Flacon multidose
2,5 ml

6. AUTRE



Scannez ici pour la notice ou consultez www.modernacovid19global.com.
Date/heure d'élimination :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (FLACON MULTIDOSE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
élasoméran/imélasoméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon multidose contient 5 ml. Une dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes d'imélasoméran. Une dose (0,25 ml) contient 12,5 microgrammes d'élasoméran et 12,5 microgrammes d'imélasoméran.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : SM-102, cholestérol, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG), trométamol, chlorhydrate de trométamol, acide acétique, acétate de sodium trihydraté, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable
10 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.
Lire la notice avant utilisation.



Scannez ici pour la notice ou consultez www.modernacovid19global.com.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver congelé entre -50 °C et -15 °C.

Lire la notice pour la durée de conservation après première ouverture et les informations de conservation supplémentaires.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
C/ Julián Camarillo nº 31
28037 Madrid
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1507/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

ÉTIQUETTE DU FLACON MULTIDOSE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
élasoméran/imélasoméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Flacon multidose
5 ml

6. AUTRE



Scannez ici pour la notice ou consultez www.modernacovid19global.com.
Date/heure d'élimination :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (FLACON UNIDOSE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
élasoméran/imélasoméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon unidose contient 0,5 ml. Une dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes d'imélasoméran.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : SM-102, cholestérol, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG), trométamol, chlorhydrate de trométamol, acide acétique, acétate de sodium trihydraté, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable
10 flacons unidose

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.
Lire la notice avant utilisation.
Usage unique.



Scannez ici pour la notice ou consultez www.modernacovid19global.com.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver congelé entre -50 °C et -15 °C.
Lire la notice pour la durée de conservation et les informations de conservation supplémentaires.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
C/ Julián Camarillo n° 31
28037 Madrid
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1507/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON UNIDOSE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable
élasoméran/imélasoméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Flacon unidose
0,5 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SERINGUE PRÉREMPLIE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
élasoméran/imélasoméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 0,5 ml. Une dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes d'imélasoméran.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : SM-102, cholestérol, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG), trométamol, chlorhydrate de trométamol, acide acétique, acétate de sodium trihydraté, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable
10 seringues préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.
Lire la notice avant utilisation.
Usage unique.



Scannez ici pour la notice ou consultez www.modernacovid19global.com.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver congelé entre -50 °C et -15 °C.
Lire la notice pour la durée de conservation et les informations de conservation supplémentaires.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
C/ Julián Camarillo n° 31
28037 Madrid
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1507/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable
élasoméran/imélasoméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (FLACON MULTIDOSE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
élasoméran/davésoméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon multidose contient 2,5 ml. Une dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes de davésoméran. Une dose (0,25 ml) contient 12,5 microgrammes d'élasoméran et 12,5 microgrammes de davésoméran.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : SM-102, cholestérol, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG), trométamol, chlorhydrate de trométamol, acide acétique, acétate de sodium trihydraté, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable
10 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.
Lire la notice avant utilisation.



Scannez ici pour la notice ou consultez www.modernacovid19global.com.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver congelé entre -50 °C et -15 °C.

Lire la notice pour la durée de conservation après première ouverture et les informations de conservation supplémentaires.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
C/ Julián Camarillo n° 31
28037 Madrid
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1507/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON MULTIDOSE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
élasoméran/davésoméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Flacon multidose
2,5 ml

6. AUTRE



Scannez ici pour la notice ou consultez www.modernacovid19global.com.

Date/heure d'élimination :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (FLACON UNIDOSE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
élasoméran/davésoméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon unidose contient 0,5 ml. Une dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes de davésoméran.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : SM-102, cholestérol, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG), trométamol, chlorhydrate de trométamol, acide acétique, acétate de sodium trihydraté, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable
10 flacons unidose

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.
Lire la notice avant utilisation.
Usage unique.



Scannez ici pour la notice ou consultez www.modernacovid19global.com.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver congelé entre -50 °C et -15 °C.

Lire la notice pour la durée de conservation et les informations de conservation supplémentaires.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
C/ Julián Camarillo n° 31
28037 Madrid
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1507/009

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON UNIDOSE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion
injectable
élasoméran/davésoméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Flacon unidose
0,5 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SERINGUE PRÉREMPLIE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
élasoméran/davésoméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 0,5 ml. Une dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes de davésoméran.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : SM-102, cholestérol, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG), trométamol, chlorhydrate de trométamol, acide acétique, acétate de sodium trihydraté, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable
10 seringues préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.
Lire la notice avant utilisation.
Usage unique.



Scannez ici pour la notice ou consultez www.modernacovid19global.com.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver congelé entre -50 °C et -15 °C.

Lire la notice pour la durée de conservation et les informations de conservation supplémentaires.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
C/ Julián Camarillo n° 31
28037 Madrid
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1507/010

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion
injectable
élasoméran/davésoméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (FLACON MULTIDOSE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml, dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
andusoméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon multidose contient 2,5 ml. Une dose (0,5 ml) contient 50 microgrammes d'andusoméran. Une dose (0,25 ml) contient 25 microgrammes d'andusoméran.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : SM-102, cholestérol, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG), trométamol, chlorhydrate de trométamol, acide acétique, acétate de sodium trihydraté, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable
10 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.
Lire la notice avant utilisation.



Scannez ici pour la notice ou consultez www.modernacovid19global.com.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP (-50 °C - ≤ -15 °C)

EXP (2-8 °C)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au congélateur entre -50 °C et -15 °C.

Lire la notice pour la durée de conservation après première ouverture et les informations de conservation supplémentaires.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo n° 31

28037 Madrid

Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1507/011 (verre)

EU/1/20/1507/012 (polymère d'oléfine cyclique)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

ÉTIQUETTE DU FLACON MULTIDOSE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml, dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
andusoméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Flacon multidose
2,5 ml

6. AUTRE



Scannez ici pour la notice ou consultez www.modernacovid19global.com.
Date/heure d'élimination :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (FLACON UNIDOSE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
andusoméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon unidose contient 0,5 ml. Une dose (0,5 ml) contient 50 microgrammes d'andusoméran.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : SM-102, cholestérol, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG), trométamol, chlorhydrate de trométamol, acide acétique, acétate de sodium trihydraté, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable

1 flacon unidose

10 flacons unidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.

Lire la notice avant utilisation.

Usage unique.



Scannez ici pour la notice ou consultez www.modernacovid19global.com.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP (-50 °C - ≤ -15 °C)

EXP (2-8 °C)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au congélateur entre -50 °C et -15 °C.

Lire la notice pour la durée de conservation et les informations de conservation supplémentaires.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo n° 31

28037 Madrid

Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1507/013

EU/1/20/1507/014

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON UNIDOSE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable
andusoméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Flacon unidose
0,5 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SERINGUE PRÉREMPLIE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
andusoméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 0,5 ml. Une dose (0,5 ml) contient 50 microgrammes d'andusoméran.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : SM-102, cholestérol, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG), trométamol, chlorhydrate de trométamol, acide acétique, acétate de sodium trihydraté, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable
1 seringue préremplie
10 seringues préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.
Lire la notice avant utilisation.
Usage unique.



Scannez ici pour la notice ou consultez www.modernacovid19global.com.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP (-50 °C - ≤ -15 °C)
EXP (2-8 °C)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au congélateur entre -50 °C et -15 °C.
Lire la notice pour la durée de conservation et les informations de conservation supplémentaires.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
C/ Julián Camarillo n° 31
28037 Madrid
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1507/015 (emballage blister de 1)
EU/1/20/1507/016 (emballage blister de 10)
EU/1/20/1507/017 (plateau intérieur en papier de 1)
EU/1/20/1507/018 (plateau intérieur en papier de 10)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable
andusoméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Spikevax 0,2 mg/ml, dispersion injectable
Spikevax 0,1 mg/ml, dispersion injectable
Spikevax 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
élasoméran

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Spikevax et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Spikevax ?
3. Comment Spikevax est-il administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Spikevax ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Spikevax et dans quel cas est-il utilisé ?

Spikevax est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2. Il est administré aux adultes et enfants âgés de 6 mois et plus. La substance active dans Spikevax est un ARNm codant la protéine spike du SARS-CoV-2. L'ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102.

Spikevax ne contient pas le virus pour induire une immunité, il ne peut pas vous rendre malade de la COVID-19.

Comment fonctionne le vaccin

Spikevax stimule les moyens de défense naturels du corps humain (système immunitaire). Le vaccin agit en amenant le corps humain à produire une protection (anticorps) contre le virus qui provoque la COVID-19. Spikevax utilise une substance appelée acide ribonucléique messenger (ARNm) pour porter les instructions que les cellules du corps humain peuvent utiliser pour fabriquer la protéine Spike, qui se trouve également sur le virus. Les cellules fabriquent alors des anticorps contre la protéine Spike pour aider à lutter contre le virus. Cela favorisera votre protection contre la COVID-19.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Spikevax ?

Le vaccin ne doit pas être administré si vous êtes **allergique** à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce vaccin (mentionnés dans la rubrique 6).

Avvertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir Spikevax si vous :

- avez eu une réaction **allergique** sévère après toute autre injection vaccinale ou après avoir reçu Spikevax dans le passé ;
- avez un système immunitaire très faible ou compromis ;
- avez déjà perdu connaissance après avoir reçu une injection ;
- présentez un trouble hémorragique ;
- avez une forte fièvre ou une infection sévère ; vous pouvez toutefois recevoir le vaccin si votre fièvre est légère ou si vous présentez une infection des voies respiratoires supérieures, comme un rhume ;
- avez une maladie grave ;
- êtes anxieux(se) par rapport aux injections.

Il existe un risque accru de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur) après vaccination par Spikevax (voir rubrique 4).

Ces pathologies peuvent se développer en l'espace de quelques jours seulement après la vaccination et sont survenues principalement dans les 14 jours. Elles ont été observées plus souvent chez des jeunes hommes et plus souvent après la seconde dose qu'après la première dose.

La majorité des cas de myocardite et de péricardite se rétablissent. Certains cas ont nécessité un traitement en soins intensifs et des cas de décès ont été observés.

Après la vaccination, vous devez être attentif aux signes de myocardite et de péricardite, tels que l'essoufflement, les palpitations et les douleurs thoraciques, et consulter immédiatement un médecin si de tels signes apparaissent.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant que Spikevax vous soit administré.

Poussées de syndrome de fuite capillaire (SFC)

Quelques cas de poussées de syndrome de fuite capillaire (provoquant des fuites de liquide à partir des petits vaisseaux sanguins (capillaires), qui entraînent un gonflement rapide des bras et des jambes, une prise de poids soudaine, une sensation de faiblesse et une faible tension artérielle) ont été signalés à la suite de la vaccination avec Spikevax. Si vous avez déjà eu des épisodes de SFC, adressez-vous à un médecin avant de recevoir Spikevax.

Durée de la protection

Comme avec tout vaccin, il est possible que les 2 premières doses (primovaccination) de Spikevax ne protègent pas complètement toutes les personnes vaccinées, et la durée de la protection n'est pas encore établie.

Enfants

Il est recommandé de ne pas administrer Spikevax aux enfants de moins de 6 mois.

Autres médicaments et Spikevax

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Spikevax peut affecter la manière dont les autres médicaments agissent, et les autres médicaments peuvent affecter la manière dont Spikevax agit.

Personnes immunodéprimées

Si vous êtes immunodéprimé(e), vous pouvez recevoir une troisième dose de Spikevax. L'efficacité de Spikevax même après une troisième dose peut être plus faible chez les personnes immunodéprimées. Dans ce cas, vous devrez continuer à respecter les gestes barrière pour vous protéger contre la COVID-19. Par ailleurs, les personnes avec lesquelles vous êtes en contact étroit devront être

vaccinées dans la mesure du possible. Discutez des recommandations individuelles appropriées avec votre médecin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, informez-en votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien avant de recevoir ce vaccin. Spikevax peut être administré pendant la grossesse. Il existe un grand nombre d'informations disponibles concernant les femmes enceintes vaccinées par Spikevax au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse et celles-ci n'ont pas montré d'effets néfastes pour la grossesse ou sur le nouveau-né. Bien que les informations concernant les effets sur la grossesse ou sur le nouveau-né après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse-couche n'a été observée.

Spikevax peut être administré au cours de l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines si vous ne vous sentez pas bien après la vaccination. Attendez que les effets du vaccin se dissipent avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

Spikevax contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Spikevax est-il administré ?

Tableau 1. Posologie de Spikevax pour les doses de primovaccination, la troisième dose pour les sujets sévèrement immunodéprimés et les doses de rappel

Dosage	Type de vaccination	Âge(s)	Dose	Recommandations
Spikevax 0,2 mg/ml, dispersion injectable	Primovaccination	Personnes âgées de 12 ans et plus	2 (deux) doses (0,5 ml chacune, contenant 100 microgrammes d'ARNm)	Il est recommandé d'administrer la deuxième dose 28 jours après la première dose.
		Enfants âgés de 6 ans à 11 ans	2 (deux) doses (0,25 ml chacune, contenant 50 microgrammes d'ARNm, soit la moitié de la dose administrée pour la primovaccination des personnes âgées de 12 ans et plus)	
	Troisième dose pour les personnes sévèrement	Personnes âgées de 12 ans et plus	1 (une) dose de 0,5 ml, contenant 100 microgrammes d'ARNm	La troisième dose peut être administrée au

Dosage	Type de vaccination	Âge(s)	Dose	Recommandations
	immunodéprimées	Enfants âgés de 6 ans à 11 ans	1 (une) dose de 0,25 ml, contenant 50 microgrammes d'ARNm	moins 28 jours après la deuxième dose.
	Dose de rappel	Personnes âgées de 12 ans et plus	1 (une) dose de 0,25 ml, contenant 50 microgrammes d'ARNm	Spikevax peut être administré en dose de rappel chez les personnes âgées de 12 ans et plus qui ont reçu le schéma de primovaccination par Spikevax ou le schéma de primovaccination d'un autre vaccin à ARNm ou d'un vaccin à vecteur adénoviral, au moins trois mois après la fin du schéma de primovaccination.
Spikevax 0,1 mg/ml, dispersion injectable et Spikevax 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie*	Primovaccination †	Enfants âgés de 6 ans à 11 ans	2 (deux) doses (0,5 ml chacune, contenant 50 microgrammes d'ARNm)	Il est recommandé d'administrer la deuxième dose 28 jours après la première dose.
		Enfants âgés de 6 mois à 5 ans	2 (deux) doses (0,25 ml chacune, contenant 25 microgrammes d'ARNm, soit la moitié de la dose administrée pour la primovaccination des enfants âgés de 6 ans à 11 ans)*	
	Troisième dose pour les personnes sévèrement	Enfants âgés de 6 ans à 11 ans	1 (une) dose de 0,5 ml, contenant 50 microgrammes d'ARNm	La troisième dose peut être administrée au moins 28 jours

Dosage	Type de vaccination	Âge(s)	Dose	Recommandations
	immunodéprimées ‡	Enfants âgés de 6 mois à 5 ans	1 (une) dose de 0,25 ml, contenant 25 microgrammes d'ARNm*	après la deuxième dose.
	Dose de rappel	Personnes âgées de 12 ans et plus	1 (une) dose de 0,5 ml, contenant 50 microgrammes d'ARNm	Spikevax peut être administré en dose de rappel chez les personnes âgées de 6 ans et plus qui ont reçu le schéma de primovaccination par Spikevax ou le schéma de primovaccination d'un autre vaccin à ARNm ou d'un vaccin à vecteur adénoviral, au moins trois mois après la fin du schéma de primovaccination.
		Enfants de 6 ans à 11 ans	1 (une) dose de 0,25 ml, contenant 25 microgrammes d'ARNm*	

*Ne pas utiliser la seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 ml.

†Pour la primovaccination des personnes de 12 ans et plus, le flacon dosé à 0,2 mg/ml doit être utilisé.

‡Pour la troisième dose chez les personnes sévèrement immunodéprimées de 12 ans et plus, le flacon dosé à 0,2 mg/ml doit être utilisé.

Si vous manquez le rendez-vous pour votre 2^e dose de primovaccination par Spikevax

- Si vous manquez un rendez-vous, prenez-en un nouveau dès que possible avec votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.
- Si vous manquez une injection programmée, vous pourriez ne pas être entièrement protégé(e) contre la COVID-19.

Votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère vous injectera le vaccin dans un muscle (injection par voie intramusculaire) au niveau de la partie supérieure du bras.

Après chaque injection du vaccin, votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère vous surveillera pendant au moins **15 minutes** pour détecter la survenue de signes de réaction allergique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce vaccin, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce vaccin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Consultez un médecin **en urgence** si vous présentez l'un des signes et symptômes suivants d'une réaction allergique :

- sensation d'évanouissement ou de tête qui tourne
- modifications du rythme de votre cœur
- essoufflement
- sifflement
- gonflement des lèvres, du visage ou de la gorge
- urticaire ou éruption cutanée
- nausées ou vomissements
- douleur à l'estomac

Parlez à votre médecin ou infirmier/ère si vous développez tout autre effet indésirable. Ceux-ci peuvent inclure :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- gonflement/sensibilité dans l'aisselle
- diminution de l'appétit (observée chez les patients âgés de 6 mois à 5 ans)
- irritabilité/pleurs (observés chez les patients âgés de 6 mois à 5 ans)
- maux de tête
- somnolence (observée chez les patients âgés de 6 mois à 5 ans)
- nausées
- vomissements
- douleur musculaire, douleur articulaire et raideur
- douleur ou gonflement au site d'injection
- rougeur au site d'injection (pouvant survenir dans certains cas 9 à 11 jours environ après l'injection)
- fatigue importante
- frissons
- fièvre

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- diarrhée
- éruption cutanée
- éruption cutanée ou urticaire au site d'injection (pouvant survenir dans certains cas 9 à 11 jours environ après l'injection)

Peu fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 100) :

- démangeaisons au site d'injection
- vertiges
- douleur à l'estomac
- éruption cutanée surélevée accompagnée de démangeaisons (urticaire) (pouvant survenir du moment de l'injection jusqu'à environ deux semaines après l'injection)

Rare (pouvant toucher plus de 1 personne sur 1000) :

- paralysie soudaine et temporaire des muscles d'un côté du visage entraînant un affaissement (Paralysie faciale idiopathique ou paralysie de Bell)
- gonflement du visage (chez des personnes qui ont reçu des injections cosmétiques au niveau du visage)
- diminution du sens du toucher ou de la sensation
- sensation inhabituelle au niveau de la peau, telle que picotement ou une sensation de fourmillement (paresthésie)

Très rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- inflammation du muscle cardiaque (myocardite) ou inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur (péricardite) pouvant entraîner un essoufflement, des palpitations ou des douleurs thoraciques

Fréquence indéterminée :

- réactions allergiques sévères accompagnées de difficultés respiratoires (anaphylaxie)

- réaction de sensibilité accrue ou disproportionnée du système immunitaire (hypersensibilité)
- réaction cutanée qui provoque des taches ou des plaques rouges sur la peau, qui peuvent ressembler à une cible ou à une « cocarde » avec un centre rouge foncé entouré d’anneaux rouges plus pâles (érythème polymorphe)
- gonflement important du membre ayant reçu la dose de vaccin
- saignements menstruels abondants (la plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire)
- éruption provoquée par un stimulus extérieur, tel qu’un frottement ferme, le grattage ou une pression sur la peau (urticaire mécanique)
- éruption de plaques en relief sur la peau avec démangeaisons persistant plus de six semaines (urticaire chronique)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s’applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d’informations sur la sécurité du vaccin.

5. Comment conserver Spikevax ?

Tenir ce vaccin hors de la vue et de la portée des enfants.

N’utilisez pas ce vaccin après la date de péremption indiquée sur l’étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Les informations relatives à la conservation, la date de péremption, l’utilisation et la manipulation sont présentées dans la rubrique destinée aux professionnels de la santé à la fin de la notice.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l’égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d’éliminer les médicaments que vous n’utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l’environnement.

6. Contenu de l’emballage et autres informations

Ce que contient Spikevax

Tableau 2. Composition par type de récipient

Dosage	Récipient	Dose(s)	Composition
Spikevax 0,2 mg/ml, dispersion injectable	Flacon multidose	Maximum de 10 doses de 0,5 ml chacune	Une dose (0,5 ml) contient 100 microgrammes d’élasoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102).
		Maximum de 20 doses de 0,25 ml chacune	Une dose (0,25 ml) contient 50 microgrammes d’élasoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102).

Dosage	Récepteur	Dose(s)	Composition
Spikevax 0,1 mg/ml, dispersion injectable	Flacon multidose	5 doses de 0,5 ml chacune	Une dose (0,5 ml) contient 50 microgrammes d'élasoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102).
		Maximum de 10 doses de 0,25 ml chacune	Une dose (0,25 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102).
Spikevax 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie	Seringue préremplie	1 dose de 0,5 ml Pour usage unique exclusivement. Ne pas utiliser la seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 ml.	Une dose (0,5 ml) contient 50 microgrammes d'élasoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102).

L'élasoméran est un ARN messager (ARNm) simple brin, à coiffe en 5' produit par transcription sans cellule *in vitro* à partir des matrices ADN correspondantes, codant la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2 (original).

Les autres ingrédients sont le SM-102 (heptadécane-9-yl 8-((2-hydroxyéthyl)[6-oxo-6-(undécylloxy)hexyl]amino)octanoate), le cholestérol, la 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), le 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG), le trométamol, le chlorhydrate de trométamol, l'acide acétique, l'acétate de sodium trihydraté, le saccharose, de l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Spikevax et contenu de l'emballage extérieur

Spikevax 0,2 mg/ml, dispersion injectable

Spikevax est une dispersion blanche à blanc cassé, présentée dans un flacon en verre de 5 ml muni d'un bouchon en caoutchouc et d'une capsule amovible rouge avec opercule en aluminium.

Présentation : 10 flacons multidoses

Spikevax 0,1 mg/ml, dispersion injectable

Spikevax est une dispersion blanche à blanc cassé, présentée dans un flacon en verre de 2,5 ml muni d'un bouchon en caoutchouc et d'une capsule amovible bleue avec opercule en aluminium.

Présentation : 10 flacons multidoses

Spikevax 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

Spikevax est une dispersion blanche à blanc cassé, présentée dans une seringue préremplie (polymère d'oléfine cyclique) avec bouchon-piston et capuchon (sans aiguille).

La seringue préremplie est conditionnée dans 5 blisters transparents contenant 2 seringues préremplies chacun.

Présentation : 10 seringues préremplies

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo n° 31

28037 Madrid

Espagne

Fabricants

Pour les flacons multidoses

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.

Paseo de Europa, 50

28703. San Sebastián de los Reyes

Madrid

Espagne

Recipharm Monts

18 Rue de Montbazou

Monts, France 37260

Moderna Biotech Spain S.L.

C/ Julián Camarillo n° 31

28037 Madrid

Espagne

Pour la seringue préremplie

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.

Calle Julián Camarillo n°35

28037 Madrid

Espagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel : 0800 81 460

Lietuva

Tel : 88 003 1114

България

Тел : 0800 115 4477

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel : 800 85 499

Česká republika

Tel : 800 050 719

Magyarország

Tel : 06 809 87488

Danmark

Tlf. : 80 81 06 53

Malta

Tel : 8006 5066

Deutschland
Tel : 0800 100 9632

Eesti
Tel : 800 0044 702

Ελλάδα
Τηλ : 008004 4149571

España
Tel : 900 031 015

France
Tél : 0805 54 30 16

Hrvatska
Tel : 08009614

Ireland
Tel : 1800 800 354

Ísland
Sími : 800 4382

Italia
Tel : 800 928 007

Κύπρος
Τηλ : 80091080

Latvija
Tel : 80 005 898

Nederland
Tel : 0800 409 0001

Norge
Tlf : 800 31 401

Österreich
Tel : 0800 909636

Polska
Tel : 800 702 406

Portugal
Tel : 800 210 256

România
Tel : 0800 400 625

Slovenija
Tel : 080 083082

Slovenská republika
Tel : 0800 191 647

Suomi/Finland
Puh/Tel : 0800 774198

Sverige
Tel : 020 10 92 13

United Kingdom (Northern Ireland)
Tel: 0800 085 7562

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Scannez le code avec un appareil portable pour la notice en différentes langues :



Ou consultez l'URL : <https://www.modernacovid19global.com>.

Des informations détaillées sur ce vaccin sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro du lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Conservation et préparation pour l'administration

Spikevax doit être administré par un professionnel de santé qualifié.

Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Ne pas agiter ni diluer.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour identifier toute particule et toute coloration anormale avant l'administration.

Spikevax est une dispersion blanche à blanc cassé qui peut contenir des particules blanches ou translucides liées au produit. Ne pas administrer si le vaccin présente une coloration anormale ou contient d'autres particules.

Conserver les flacons et les seringues remplies au congélateur entre -50 °C et -15 °C.

Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Spikevax 0,2 mg/ml, dispersion injectable (flacons multidoses avec capsule amovible rouge)

Dix (10) doses (de 0,5 ml chacune) ou un maximum de vingt (20) doses (de 0,25 ml chacune) peuvent être prélevées dans chaque flacon multidose.

Percer de préférence le bouchon chaque fois à un endroit différent. Ne pas percer le flacon à capsule rouge plus de 20 fois.

Vérifier que le flacon est doté d'une capsule amovible rouge et que le nom du produit est Spikevax 0,2 mg/ml. Si le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consulter le résumé des caractéristiques du produit pour cette formulation.

Avant utilisation, décongeler chaque flacon multidose en suivant les instructions ci-dessous (tableau 3). Après décongélation au réfrigérateur, laisser le flacon reposer à température ambiante pendant 15 minutes avant l'administration.

Tableau 3. Instructions de décongélation pour les flacons multidoses avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (dans un réfrigérateur)	Durée de la décongélation	Température de décongélation (à température ambiante)	Durée de la décongélation
Flacon multidose	2 – 8 °C	2 heures et 30 minutes	15 °C – 25 °C	1 heure

Après décongélation

Flacon intact

Durées maximales

30
jours

Réfrigérateur
dans les 9 mois de la période de conservation
2° à 8°C

24
heures

Conservation au frais jusqu'à température
ambiante
8° à 25°C

OU

14
jours

Réfrigérateur
dans les 12 mois de la période de conservation
2° à 8°C

24
heures

Conservation au frais jusqu'à température
ambiante
8° à 25°C

Une fois que la première dose a été prélevée

Durée maximale

19
heures

Réfrigérateur ou
température ambiante

Le flacon doit être conservé entre
2° et 25°C. Noter la date et l'heure de
mise au rebut sur l'étiquette du flacon.

Une fois perforé, le flacon doit être jeté
après 19 heures.

Prélever chaque dose du flacon à l'aide de nouvelles aiguilles et seringues stériles pour chaque injection, afin de prévenir toute transmission d'agent infectieux d'une personne à une autre.

La dose dans la seringue doit être utilisée immédiatement.

Une fois que le flacon a été percé pour prélever la première dose, le vaccin doit être utilisé immédiatement et jeté après 19 heures.

Tout vaccin inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Ne JAMAIS recongeler un vaccin décongelé

Spikevax 0,1 mg/ml, dispersion injectable (flacons multidoses avec capsule amovible bleue)

Cinq (5) doses (de 0,5 ml chacune) ou un maximum de dix (10) doses (de 0,25 ml chacune) peuvent être prélevées dans chaque flacon multidose.

Percer de préférence le bouchon chaque fois à un endroit différent.

Vérifier que le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax 0,1 mg/ml. Si le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consulter le résumé des caractéristiques du produit pour cette formulation.

Avant utilisation, décongeler chaque flacon multidose en suivant les instructions ci-dessous (tableau 4). Après décongélation au réfrigérateur, laisser le flacon reposer à température ambiante pendant 15 minutes avant l'administration.

Tableau 4. Instructions de décongélation pour les flacons multidoses avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (dans un réfrigérateur)	Durée de la décongélation	Température de décongélation (à température ambiante)	Durée de la décongélation
Flacon multidose	2 – 8 °C	2 heures et 30 minutes	15 °C – 25 °C	1 heure

Après décongélation

Flacon intact		Une fois que la première dose a été prélevée	
30 jours	Durées maximales Réfrigérateur dans les 9 mois de la période de conservation 2° à 8°C	19 heures	Durée maximale Réfrigérateur ou température ambiante
24 heures	Conservation au frais jusqu'à température ambiante 8° à 25°C		
14 jours	Réfrigérateur dans les 12 mois de la période de conservation 2° à 8°C		
24 heures	Conservation au frais jusqu'à température ambiante 8° à 25°C		



Prélever chaque dose du flacon à l'aide de nouvelles aiguilles et seringues stériles pour chaque injection, afin de prévenir toute transmission d'agent infectieux d'une personne à une autre.

La dose dans la seringue doit être utilisée immédiatement.

Une fois que le flacon a été percé pour prélever la première dose, le vaccin doit être utilisé immédiatement et jeté après 19 heures.

Tout vaccin inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Ne JAMAIS recongeler un vaccin décongelé

Spikevax 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

Ne pas agiter ni diluer le contenu de la seringue préremplie.

Chaque seringue préremplie est destinée à un usage unique exclusivement. Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Une (1) dose de 0,5 ml peut être administrée à partir de chaque seringue préremplie. Ne pas utiliser la seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 ml.

Spikevax est présenté en seringue préremplie à dose unitaire (sans aiguille) contenant 0,5 ml (50 microgrammes) d'ARNm et doit être décongelé avant administration.

Pendant la conservation, éviter l'exposition à la luminosité ambiante, à la lumière directe du soleil et aux ultraviolets.

Avant utilisation, décongeler chaque seringue préremplie en suivant les instructions ci-dessous. Les seringues peuvent être décongelées dans les emballages blisters (chaque blister contenant 2 seringues préremplies) ou directement dans la boîte en carton, soit au réfrigérateur, soit à température ambiante (tableau 5). Après décongélation au réfrigérateur, laisser la seringue reposer à température ambiante pendant 15 minutes avant l'administration.

Tableau 5. Instructions de décongélation pour les seringues préremplies et boîtes en carton avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (dans un réfrigérateur) (°C)	Durée de la décongélation (minutes)	Température de décongélation (à température ambiante) (°C)	Durée de la décongélation (minutes)
Seringue préremplie dans son emballage blister	2 – 8	55	15 – 25	45
Boîte en carton	2 – 8	155	15 – 25	140

Vérifier que le nom du produit est Spikevax 50 microgrammes. Si le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consulter le résumé des caractéristiques de cette formulation.

Instructions de manipulation des seringues préremplies

- Laisser reposer chaque seringue préremplie à température ambiante (15 °C à 25 °C) pendant 15 minutes avant l'administration.
- Ne pas agiter.
- La seringue préremplie doit être inspectée visuellement pour identifier toute particule et toute coloration anormale avant l'administration.
- Spikevax est une dispersion blanche à blanc cassé qui peut contenir des particules blanches ou translucides liées au produit. Ne pas administrer si le vaccin présente une coloration anormale ou contient d'autres particules.
- Les aiguilles ne sont pas incluses dans les boîtes de seringues préremplies.
- Utiliser une aiguille stérile de taille appropriée pour une injection intramusculaire (21 gauges ou plus fine).
- Tenir la seringue à la verticale, pointée vers le haut, et retirer le capuchon en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que le capuchon se détache. Retirer le capuchon dans un mouvement lent et continu. Éviter de tirer sur le capuchon en le tournant.
- Fixer l'aiguille en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée à la seringue.
- Retirer le capuchon de l'aiguille lorsque vous êtes prêt(e) pour l'administration.
- Administrer la dose entière par voie intramusculaire.
- Après décongélation, ne pas recongeler.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Tableau 6. Posologie de Spikevax pour les doses de primovaccination, la troisième dose pour les sujets sévèrement immunodéprimés et les doses de rappel

Vaccination	Spikevax 0,2 mg/ml, dispersion injectable	Spikevax 0,1 mg/ml, dispersion injectable et Spikevax 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie*
Primovaccination Il est recommandé de recevoir la seconde dose du même vaccin 28 jours après la première dose afin de terminer le cycle de vaccination.	Personnes de 12 ans et plus Deux injections de 0,5 ml	Sans objet†
	Enfants de 6 ans à 11 ans Deux injections de 0,25 ml	Enfants de 6 ans à 11 ans Deux injections de 0,5 ml
	Sans objet	Enfants de 6 mois à 5 ans Deux injections de 0,25 ml*
Troisième dose pour les personnes sévèrement immunodéprimées au moins 1 mois après la deuxième dose	Personnes de 12 ans et plus 0,5 ml	Sans objet‡
	Enfants de 6 ans à 11 ans 0,25 ml	Enfants de 6 ans à 11 ans 0,5 ml
	Sans objet	Enfants de 6 mois à 5 ans 0,25 ml*
Dose de rappel peut être donnée au moins 3 mois après la deuxième dose	Personnes de 12 ans et plus 0,25 ml	Personnes de 12 ans et plus 0,5 ml
	Sans objet	Personnes de 6 ans et plus 0,25 ml*

* Ne pas utiliser la seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 ml.

† Pour la primovaccination des personnes de 12 ans et plus, le flacon dosé à 0,2 mg/ml doit être utilisé.

‡ Pour la troisième dose chez les personnes sévèrement immunodéprimées de 12 ans et plus, le flacon dosé à 0,2 mg/ml doit être utilisé.

Comme avec tous les vaccins injectables, il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné au cas où une réaction anaphylactique surviendrait suite à l'administration de Spikevax.

Les personnes doivent rester sous observation par un professionnel de santé pendant au moins 15 minutes après la vaccination.

Le vaccin antigrippal quadrivalent à haute dose peut être administré en même temps que Spikevax. Spikevax ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments ou vaccins dans la même seringue.

Administration

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Le site privilégié est le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras ou, chez les nourrissons et les jeunes enfants, dans la partie antéro-latérale de la cuisse. Ne pas administrer ce vaccin par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

Administration

Tourner délicatement après la décongélation et avant chaque prélèvement.
Le vaccin est prêt à l'emploi une fois décongelé. **Ne pas secouer, ni diluer.**

Avant l'injection, vérifiez chaque dose afin de :

Vérifier que le liquide est **blanc à blanc cassé**, à la fois dans le flacon et dans la seringue

Vérifier le volume dans la seringue

Le vaccin peut contenir des particules blanches ou translucides inhérentes au produit.

Si la dose n'est pas correcte, ou en présence d'une coloration anormale ou d'autres particules, ne pas administrer le vaccin.



Seringues préremplies

Utiliser une aiguille stérile de taille appropriée pour une injection intramusculaire (21 gauges ou plus fine). Tenir la seringue à la verticale, pointée vers le haut, et retirer le capuchon en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que le capuchon se détache. Retirer le capuchon dans un mouvement lent et continu. Éviter de tirer sur le capuchon en le tournant. Fixer l'aiguille en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée à la seringue. Retirer le capuchon de l'aiguille lorsque vous êtes prêt(e) pour l'injection. Administrer la dose entière par voie intramusculaire. Éliminer la seringue après usage. Pour usage unique exclusivement.

Notice : Information de l'utilisateur

**Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
(50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
élasoméran/imélasoméran**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ?
3. Comment Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 est-il administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 et dans quel cas est-il utilisé ?

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2. Il est administré aux adultes et enfants âgés de 6 ans et plus. La substance active dans Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 est un ARNm codant la protéine spike du SARS-CoV-2. L'ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 est destiné uniquement aux personnes qui ont déjà reçu au moins un schéma de primovaccination contre la COVID-19.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ne contient pas le virus pour induire une immunité, il ne peut pas vous rendre malade de la COVID-19.

Comment fonctionne le vaccin

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 stimule les moyens de défense naturels du corps humain (système immunitaire). Le vaccin agit en amenant le corps humain à produire une protection (anticorps) contre le virus qui provoque la COVID-19. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 utilise une substance appelée acide ribonucléique messenger (ARNm) pour porter les instructions que les cellules du corps humain peuvent utiliser pour fabriquer la protéine Spike, qui se trouve également sur le virus. Les cellules fabriquent alors des anticorps contre la protéine Spike pour aider à lutter contre le virus. Cela favorisera votre protection contre la COVID-19.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ?

Le vaccin ne doit pas être administré si vous êtes **allergique** à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce vaccin (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 si vous :

- avez eu une réaction **allergique** sévère après toute autre injection vaccinale ou après avoir reçu Spikevax (original) dans le passé ;
- avez un système immunitaire très faible ou compromis ;
- avez déjà perdu connaissance après avoir reçu une injection ;
- présentez un trouble hémorragique ;
- avez une forte fièvre ou une infection sévère ; vous pouvez toutefois recevoir le vaccin si votre fièvre est légère ou si vous présentez une infection des voies respiratoires supérieures, comme un rhume ;
- avez une maladie grave ;
- êtes anxieux(se) par rapport aux injections.

Il existe un risque accru de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur) après vaccination par Spikevax (voir rubrique 4).

Ces pathologies peuvent se développer en l'espace de quelques jours seulement après la vaccination et sont survenues principalement dans les 14 jours. Elles ont été observées plus souvent chez des jeunes hommes et plus souvent après la seconde dose qu'après la première dose.

La majorité des cas de myocardite et de péricardite se rétablissent. Certains cas ont nécessité un traitement en soins intensifs et des cas de décès ont été observés.

Après la vaccination, vous devez être attentif aux signes de myocardite et de péricardite, tels que l'essoufflement, les palpitations et les douleurs thoraciques, et consulter immédiatement un médecin si de tels signes apparaissent.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant que Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 vous soit administré.

Poussées de syndrome de fuite capillaire (SFC)

Quelques cas de poussées de syndrome de fuite capillaire (provoquant des fuites de liquide à partir des petits vaisseaux sanguins (capillaires), qui entraînent un gonflement rapide des bras et des jambes, une prise de poids soudaine, une sensation de faiblesse et une faible tension artérielle) ont été signalés à la suite de la vaccination avec Spikevax (original). Si vous avez déjà eu des épisodes de SFC, adressez-vous à un médecin avant de recevoir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

Durée de la protection

Comme avec tout vaccin, il est possible que la troisième dose de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ne protège pas complètement toutes les personnes vaccinées, et la durée de la protection n'est pas encore établie.

Enfants

Il est recommandé de ne pas administrer Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 aux enfants de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 peut affecter la manière dont les autres médicaments agissent, et les autres médicaments peuvent affecter la manière dont Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 agit.

Personnes immunodéprimées

L'efficacité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 peut être réduite chez les personnes immunodéprimées. Dans ce cas, vous devrez continuer à respecter les gestes barrière pour vous protéger contre la COVID-19. Par ailleurs, les personnes avec lesquelles vous êtes en contact étroit devront être vaccinées dans la mesure du possible. Discutez des recommandations individuelles appropriées avec votre médecin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, informez-en votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien avant de recevoir ce vaccin. À ce jour, aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 pendant la grossesse. Toutefois, il existe un grand nombre d'informations disponibles concernant les femmes enceintes vaccinées par Spikevax (original) au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse, et celles-ci n'ont pas montré d'effets néfastes pour la grossesse ou le nouveau-né. Bien que les informations concernant les effets sur la grossesse ou sur le nouveau-né après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse-couche n'a été observée. Étant donné que les différences entre les deux produits sont uniquement liées à la protéine Spike dans le vaccin et qu'ils ne présentent aucune différence cliniquement significative, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 peut être administré au cours de la grossesse.

À ce jour, aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 au cours de l'allaitement.

Toutefois, aucun effet sur le nouveau-né/le nourrisson n'est attendu. Les données concernant les femmes ayant allaité après la vaccination par Spikevax (original) n'ont pas mis en évidence de risque d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 peut être administré au cours de l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines si vous ne vous sentez pas bien après la vaccination. Attendez que les effets du vaccin se dissipent avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 est-il administré ?

Personnes âgées de 12 ans et plus

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 est administré en une dose de 0,5 ml, au moins 3 mois après la dernière dose de vaccin contre la COVID-19.

Enfants âgés de 6 à 11 ans

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 est administré en une dose de 0,25 ml, au moins 3 mois après la dernière dose de vaccin contre la COVID-19.

Votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère vous injectera le vaccin dans un muscle (injection par voie intramusculaire) au niveau de la partie supérieure du bras.

Après chaque injection du vaccin, votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère vous surveillera pendant au moins **15 minutes** pour détecter la survenue de signes de réaction allergique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce vaccin, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 est destiné uniquement aux personnes qui ont déjà reçu au moins une primovaccination contre la COVID-19.

Pour plus d'informations sur le schéma de primovaccination des personnes âgées de 6 ans et plus, consultez le Résumé des caractéristiques du produit de Spikevax 0,2 mg/ml, dispersion injectable.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce vaccin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Consultez un médecin **en urgence** si vous présentez l'un des signes et symptômes suivants d'une réaction allergique :

- sensation d'évanouissement ou de tête qui tourne
- modifications du rythme de votre cœur
- essoufflement
- sifflement
- gonflement des lèvres, du visage ou de la gorge
- urticaire ou éruption cutanée
- nausées ou vomissements
- douleur à l'estomac

Parlez à votre médecin ou infirmier/ère si vous développez tout autre effet indésirable. Ceux-ci peuvent inclure :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- gonflement/sensibilité dans l'aisselle
- diminution de l'appétit (observée chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans)
- irritabilité/pleurs (observés chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans)
- maux de tête
- somnolence (observée chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans)
- nausées
- vomissements
- douleur musculaire, douleur articulaire et raideur
- douleur ou gonflement au site d'injection
- rougeur au site d'injection (pouvant survenir dans certains cas 9 à 11 jours environ après l'injection)
- fatigue importante
- frissons
- fièvre

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- diarrhée
- éruption cutanée
- éruption cutanée ou urticaire au site d'injection (pouvant survenir dans certains cas 9 à 11 jours environ après l'injection)

Peu fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 100) :

- démangeaisons au site d'injection
- vertiges

- douleur à l'estomac
- éruption cutanée surélevée accompagnée de démangeaisons (urticaire) (pouvant survenir du moment de l'injection jusqu'à environ deux semaines après l'injection)

Rare (pouvant toucher plus de 1 personne sur 1000) :

- paralysie soudaine et temporaire des muscles d'un côté du visage entraînant un affaissement (Paralysie faciale idiopathique ou paralysie de Bell)
- gonflement du visage (chez des personnes qui ont reçu des injections cosmétiques au niveau du visage)
- diminution du sens du toucher ou de la sensation
- sensation inhabituelle au niveau de la peau, telle que picotement ou sensation de fourmillement (paresthésie)

Très rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- inflammation du muscle cardiaque (myocardite) ou inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur (péricardite) pouvant entraîner un essoufflement, des palpitations ou des douleurs thoraciques

Fréquence indéterminée :

- réactions allergiques sévères accompagnées de difficultés respiratoires (anaphylaxie)
- réaction de sensibilité accrue ou disproportionnée du système immunitaire (hypersensibilité)
- réaction cutanée qui provoque des taches ou des plaques rouges sur la peau, qui peuvent ressembler à une cible ou à une « cocarde » avec un centre rouge foncé entouré d'anneaux rouges plus pâles (érythème polymorphe)
- gonflement important du membre ayant reçu la dose de vaccin
- saignements menstruels abondants (la plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire)
- éruption provoquée par un stimulus extérieur, tel qu'un frottement ferme, le grattage ou une pression sur la peau (urticaire mécanique)
- éruption de plaques en relief sur la peau avec démangeaisons persistant plus de six semaines (urticaire chronique)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du vaccin.

5. Comment conserver Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ?

Tenir ce vaccin hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce vaccin après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Les informations relatives à la conservation, la date de péremption, l'utilisation et la manipulation sont présentées dans la rubrique destinée aux professionnels de la santé à la fin de la notice.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Tableau 1. Composition par type de récipient

Dosage	Récipient	Dose(s)	Composition
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable	Flacon multidose de 2,5 ml	5 doses de 0,5 ml chacune ou 10 doses de 0,25 ml chacune	Une dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes d'imélasoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102).
	Flacon multidose de 5 ml	10 doses de 0,5 ml chacune ou 20 doses de 0,25 ml chacune	Une dose (0,25 ml) contient 12,5 microgrammes d'élasoméran et 12,5 microgrammes d'imélasoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable	Flacon unidose de 0,5 ml	1 dose de 0,5 ml Réservé à un usage unique.	Une dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes d'imélasoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie	Seringue préremplie	1 dose de 0,5 ml Réservé à un usage unique.	Une dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes d'imélasoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102).

L'élasoméran est un ARN messager (ARNm) simple brin, à coiffe en 5' produit par transcription sans cellule *in vitro* à partir des matrices ADN correspondantes, codant la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2 (original).

L'imélasoméran est un ARN messager (ARNm) simple brin, à coiffe en 5' produit par transcription sans cellule *in vitro* à partir des matrices ADN correspondantes, codant la séquence entière d'un variant de la glycoprotéine Spike (S) du SARS-CoV-2 à la conformation stabilisée par pré-fusion (K983P et V984P) et aux codons optimisés (variant Omicron, BA.1).

Les autres ingrédients sont le SM-102 (heptadécane-9-yl 8-{{(2-hydroxyéthyl)[6-oxo-6-(undécylloxy)hexyl]amino}octanoate), le cholestérol, la 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine

(DSPC), le 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG), le trométamol, le chlorhydrate de trométamol, l'acide acétique, l'acétate de sodium trihydraté, le saccharose, de l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 et contenu de l'emballage extérieur

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 est une dispersion blanche à blanc cassé, présentée dans un flacon multidose en verre de 2,5 ml ou de 5 ml muni d'un bouchon en caoutchouc et d'une capsule amovible bleue avec opercule en aluminium.

Présentations :

10 flacons multidoses. Chaque flacon contient 2,5 ml.

10 flacons multidoses. Chaque flacon contient 5 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 est une dispersion blanche à blanc cassé, présentée dans un flacon unidose en verre de 0,5 ml muni d'un bouchon en caoutchouc et d'une capsule amovible bleue avec opercule en aluminium.

Présentation : 10 flacons unidose.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 est une dispersion blanche à blanc cassé, présentée dans une seringue préremplie (polymère d'oléfine cyclique) munie d'un bouchon-piston et d'un protège-embout (sans aiguille).

Les seringues préremplies sont conditionnées en 5 blisters transparents contenant 2 seringues préremplies chacun.

Présentation : 10 seringues préremplies

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo n° 31

28037 Madrid

Espagne

Fabricants

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.

Paseo de Europa, 50

28703. San Sebastián de los Reyes

Madrid

Espagne

Recipharm Monts
18 Rue de Montbazou
Monts, France 37260

Moderna Biotech Spain S.L.
C/ Julián Camarillo nº 31
28037 Madrid
Espagne

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Calle Julián Camarillo nº35
28037 Madrid
Espagne

Patheon Italia S.p.a.
Viale G.B. Stucchi, 110
20900 Monza
Italie

Patheon Italia S.p.a.
2 Trav. SX Via Morolense 5
03013 Ferentino (FR)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: 0800 81 460

Lietuva
Tel: 88 003 1114

България
Тел: 0800 115 4477

Luxembourg/Luxemburg
Tél/Tel: 800 85 499

Česká republika
Tel: 800 050 719

Magyarország
Tel: 06 809 87488

Danmark
Tlf.: 80 81 06 53

Malta
Tel: 8006 5066

Deutschland
Tel: 0800 100 9632

Nederland
Tel: 0800 409 0001

Eesti
Tel: 800 0044 702

Norge
Tlf: 800 31 401

Ελλάδα
Τηλ: 008004 4149571

Österreich
Tel: 0800 909636

España
Tel: 900 031 015

Polska
Tel: 800 702 406

France
Tél: 0805 54 30 16

Portugal
Tel: 800 210 256

Hrvatska
Tel: 08009614

România
Tel: 0800 400 625

Ireland
Tel : 1800 800 354

Slovenija
Tel: 080 083082

Ísland
Sími: 800 4382

Slovenská republika
Tel: 0800 191 647

Italia
Tel: 800 928 007

Suomi/Finland
Puh/Tel: 0800 774198

Κύπρος
Τηλ: 80091080

Sverige
Tel: 020 10 92 13

Latvija
Tel: 80 005 898

United Kingdom (Northern Ireland)
Tel: 0800 085 7562

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est
Scannez le code avec un appareil portable pour la notice en différentes langues :



Ou consultez l'URL : <https://www.modernacovid19global.com>.

Des informations détaillées sur ce vaccin sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro du lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable (flacons multidoses avec capsule amovible bleue)

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 doit être administré par un professionnel de santé qualifié.

Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Ne pas agiter ni diluer.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour identifier toute particule et toute coloration anormale avant l'administration.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 est une dispersion blanche à blanc cassé qui peut contenir des particules blanches ou translucides liées au produit. Ne pas administrer si le vaccin présente une coloration anormale ou contient d'autres particules.

Les flacons sont à conserver au congélateur entre -50 °C et -15 °C.

Cinq (5) ou dix (10) doses (de 0,5 ml chacune) peuvent être prélevées dans chaque flacon multidose, selon la taille du flacon. Dix (10) ou vingt (20) doses (de 0,25 ml chacune) peuvent être prélevées dans chaque flacon multidose, selon la taille du flacon.

De préférence, percez le bouchon chaque fois à un endroit différent.

Vérifier que le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Si le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax 0,1 mg/ml ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consulter le résumé des caractéristiques de cette formulation.

Avant utilisation, décongeler chaque flacon multidose en suivant les instructions ci-dessous (tableau 2). Après décongélation au réfrigérateur, laisser le flacon reposer à température ambiante pendant 15 minutes avant l'administration.

Tableau 2. Instructions de décongélation pour les flacons multidoses avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (dans un réfrigérateur)	Durée de la décongélation	Température de décongélation (à température ambiante)	Durée de la décongélation
Flacon multidose	2 – 8 °C	2 heures et 30 minutes	15 °C – 25 °C	1 heure

Après décongélation

Flacon intact

Durées maximales

- 30 jours
Réfrigérateur
dans les 9 mois de la période de conservation
2° à 8°C
- 24 heures
Conservation au frais jusqu'à température ambiante
8° à 25°C
- OU
- 14 jours
Réfrigérateur
dans les 12 mois de la période de conservation
2° à 8°C
- 24 heures
Conservation au frais jusqu'à température ambiante
8° à 25°C

Une fois que la première dose a été prélevée

Durée maximale

19 heures
Réfrigérateur ou température ambiante

Le flacon doit être conservé entre 2° et 25°C. Noter la date et l'heure de mise au rebut sur l'étiquette du flacon. Une fois perforé, le flacon doit être jeté après 19 heures.

Prélever chaque dose du flacon à l'aide de nouvelles aiguilles et seringues stériles pour chaque injection, afin de prévenir toute transmission d'agent infectieux d'une personne à une autre.
La dose dans la seringue doit être utilisée immédiatement.

Une fois que le flacon a été percé pour prélever la première dose, le vaccin doit être utilisé immédiatement et jeté après 19 heures.

Tout vaccin inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Ne JAMAIS recongeler un vaccin décongelé

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable (flacons unidose)

Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Ne pas agiter ni diluer. Tourner délicatement le flacon après la décongélation et avant le prélèvement. Décongeler chaque flacon unidose avant utilisation en suivant les instructions ci-dessous. Chaque flacon unidose ou le carton contenant les 10 flacons unidoses peut être décongelé directement au réfrigérateur ou à température ambiante (tableau 3).

Tableau 3. Instructions de décongélation des flacons unidose et boîtes en carton avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (au réfrigérateur)	Durée de la décongélation	Température de décongélation (à température ambiante)	Durée de la décongélation
Flacon unidose	2 °C à 8 °C	45 minutes	15 °C à 25 °C	15 minutes
Boîte en carton	2 °C à 8 °C	1 heure 45 minutes	15 °C à 25 °C	45 minutes

Si les flacons sont décongelés à une température comprise entre 2 et 8 °C, il convient de les laisser à température ambiante (15 °C à 25 °C) pendant 15 minutes environ avant administration.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

Ne pas agiter ni diluer le contenu de la seringue préremplie.

Chaque seringue préremplie est destinée à un usage unique exclusivement. Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Une (1) dose de 0,5 ml peut être administrée à partir de chaque seringue préremplie.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 est présenté en seringue préremplie à dose unitaire (sans aiguille) contenant 0,5 ml (25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes d'imélasoméran) d'ARNm et doit être décongelé avant administration.

Pendant la conservation, éviter l'exposition à la luminosité ambiante, à la lumière directe du soleil et aux ultraviolets.

Avant utilisation, décongeler chaque seringue préremplie en suivant les instructions ci-dessous. Les seringues peuvent être décongelées dans leurs emballages blister (chaque blister contenant 2 seringues préremplies) ou directement dans le carton d'emballage, soit au réfrigérateur, soit à température ambiante (tableau 4). Après décongélation au réfrigérateur, laisser la seringue reposer à température ambiante pendant 15 minutes avant l'administration.

Tableau 4. Instructions de décongélation de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 en seringues préremplies et boîtes en carton avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (au réfrigérateur, en °C)	Durée de la décongélation (en minutes)	Température de décongélation (à température ambiante, en °C)	Durée de la décongélation (en minutes)
Seringue préremplie dans son emballage blister	2 – 8	55	15 – 25	45
Boîte en carton	2 – 8	155	15 – 25	140

Vérifier que le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Si le nom du produit est Spikevax 50 microgrammes ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consulter le résumé des caractéristiques de cette formulation.

Instructions de manipulation des seringues préremplies

- Laisser reposer chaque seringue préremplie à température ambiante (15 °C à 25 °C) pendant 15 minutes avant l'administration.
- Ne pas agiter.
- La seringue préremplie doit être inspectée visuellement pour identifier toute particule et toute coloration anormale avant l'administration.
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 est une dispersion blanche à blanc cassé qui peut contenir des particules blanches ou translucides liées au produit. Ne pas administrer si le vaccin présente une coloration anormale ou contient d'autres particules.
- Les aiguilles ne sont pas incluses dans les boîtes de seringues préremplies.
- Utiliser une aiguille stérile de taille appropriée pour une injection intramusculaire (21 gauges ou plus fine).
- Tenir la seringue à la verticale, pointée vers le haut, et retirer le capuchon en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que le capuchon se détache. Retirer le capuchon dans un mouvement lent et continu. Éviter de tirer sur le capuchon en le tournant.
- Fixer l'aiguille en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée à la seringue.
- Retirer le capuchon de l'aiguille lorsque vous êtes prêt(e) pour l'administration.
- Administrer la dose entière par voie intramusculaire.
- Après décongélation, ne pas recongeler.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Posologie et calendrier

Personnes âgées de 12 ans et plus

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 est administré à une dose 0,5 ml, au moins 3 mois après la dernière dose de vaccin contre la COVID-19.

Enfants âgés de 6 à 11 ans

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 est administré à une dose 0,25 ml, au moins 3 mois après la dernière dose de vaccin contre la COVID-19.

Comme avec tous les vaccins injectables, il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné au cas où une réaction anaphylactique surviendrait suite à l'administration de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

Les personnes doivent rester sous observation par un professionnel de santé pendant au moins 15 minutes après la vaccination.

Il n'existe pas de données permettant d'évaluer l'administration concomitante de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 avec d'autres vaccins. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments ou vaccins dans la même seringue.

Administration

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Le site privilégié est le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras. Ne pas administrer ce vaccin par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

Flacons multidoses

Administration

Tourner délicatement après la décongélation et avant chaque prélèvement.
Le vaccin est prêt à l'emploi une fois décongelé. **Ne pas secouer, ni diluer.**

Avant l'injection, vérifiez chaque dose afin de :

Vérifier que le liquide est **blanc à blanc cassé**, à la fois dans le flacon et dans la seringue

Vérifier le volume dans la seringue

Le vaccin peut contenir des particules blanches ou translucides inhérentes au produit.

Si la dose n'est pas correcte, ou en présence d'une coloration anormale ou d'autres particules, ne pas administrer le vaccin.



Seringues préremplies

Utiliser une aiguille stérile de taille appropriée pour une injection intramusculaire (21 gauges ou plus fine). Tenir la seringue à la verticale, pointée vers le haut, et retirer le capuchon en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que le capuchon se détache. Retirer le capuchon dans un mouvement lent et continu. Éviter de tirer sur le capuchon en le tournant. Fixer l'aiguille en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée à la seringue. Retirer le capuchon de l'aiguille lorsque vous êtes prêt(e) pour l'injection. Administrer la dose entière par voie intramusculaire. Éliminer la seringue après usage. Pour usage unique exclusivement.

Notice : Information de l'utilisateur

**Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5
(50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5
25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5
25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
élasoméran/davésoméran**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ?
3. Comment Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 est-il administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 et dans quel cas est-il utilisé ?

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2. Il est administré aux adultes et enfants âgés de 6 mois et plus. La substance active dans Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 est un ARNm codant la protéine spike du SARS-CoV-2. L'ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ne contient pas le virus pour induire une immunité, il ne peut pas vous rendre malade de la COVID-19.

Comment fonctionne le vaccin

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 stimule les moyens de défense naturels du corps humain (système immunitaire). Le vaccin agit en amenant le corps humain à produire une protection (anticorps) contre le virus qui provoque la COVID-19. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 utilise une substance appelée acide ribonucléique messenger (ARNm) pour porter les instructions que les cellules du corps humain peuvent utiliser pour fabriquer la protéine Spike, qui se trouve également sur le virus. Les cellules fabriquent alors des anticorps contre la protéine Spike pour aider à lutter contre le virus. Cela favorisera votre protection contre la COVID-19.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ?

Le vaccin ne doit pas être administré si vous êtes **allergique** à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce vaccin (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 si vous :

- avez eu une réaction **allergique** sévère après toute autre injection vaccinale ou après avoir reçu Spikevax (original) dans le passé ;
- avez un système immunitaire très faible ou compromis ;
- avez déjà perdu connaissance après avoir reçu une injection ;
- présentez un trouble hémorragique ;
- avez une forte fièvre ou une infection sévère ; vous pouvez toutefois recevoir le vaccin si votre fièvre est légère ou si vous présentez une infection des voies respiratoires supérieures, comme un rhume ;
- avez une maladie grave ;
- êtes anxieux(se) par rapport aux injections.

Il existe un risque accru de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur) après vaccination par Spikevax (voir rubrique 4).

Ces pathologies peuvent se développer en l'espace de quelques jours seulement après la vaccination et sont survenues principalement dans les 14 jours. Elles ont été observées plus souvent chez des jeunes hommes et plus souvent après la seconde dose qu'après la première dose.

La majorité des cas de myocardite et de péricardite se rétablissent. Certains cas ont nécessité un traitement en soins intensifs et des cas de décès ont été observés.

Après la vaccination, vous devez être attentif aux signes de myocardite et de péricardite, tels que l'essoufflement, les palpitations et les douleurs thoraciques, et consulter immédiatement un médecin si de tels signes apparaissent.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant que Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 vous soit administré.

Poussées de syndrome de fuite capillaire (SFC)

Quelques cas de poussées de syndrome de fuite capillaire (provoquant des fuites de liquide à partir des petits vaisseaux sanguins (capillaires), qui entraînent un gonflement rapide des bras et des jambes, une prise de poids soudaine, une sensation de faiblesse et une faible tension artérielle) ont été signalés à la suite de la vaccination avec Spikevax (original). Si vous avez déjà eu des épisodes de SFC, adressez-vous à un médecin avant de recevoir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

Durée de la protection

Comme avec tout vaccin, il est possible que la troisième dose de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ne protège pas complètement toutes les personnes vaccinées, et la durée de la protection n'est pas encore établie.

Enfants

Il est recommandé de ne pas administrer Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 aux enfants de moins de 6 mois.

Autres médicaments et Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 peut affecter la manière dont les autres médicaments agissent, et les autres médicaments peuvent affecter la manière dont Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 agit.

Personnes immunodéprimées

L'efficacité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 peut être réduite chez les personnes immunodéprimées. Dans ce cas, vous devez continuer à respecter les gestes barrière pour vous protéger contre la COVID-19. Par ailleurs, les personnes avec lesquelles vous êtes en contact étroit devront être vaccinées dans la mesure du possible. Discutez des recommandations individuelles appropriées avec votre médecin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, informez-en votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien avant de recevoir ce vaccin. À ce jour, aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pendant la grossesse. Toutefois, il existe un grand nombre d'informations disponibles concernant les femmes enceintes vaccinées par Spikevax (original) au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse et celles-ci n'ont pas montré d'effets néfastes pour la grossesse ou le nouveau-né. Bien que les informations concernant les effets sur la grossesse ou sur le nouveau-né après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse-couche n'a été observée. Étant donné que les différences entre les deux produits sont uniquement liées à la protéine Spike dans le vaccin et qu'ils ne présentent aucune différence cliniquement significative, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 peut être administré au cours de la grossesse.

À ce jour, aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 au cours de l'allaitement.

Toutefois, aucun effet sur le nouveau-né/le nourrisson n'est attendu. Les données concernant les femmes ayant allaité après la vaccination par Spikevax (original) n'ont pas mis en évidence de risque d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 peut être administré au cours de l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines si vous ne vous sentez pas bien après la vaccination. Attendez que les effets du vaccin se dissipent avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 est-il administré ?

Tableau 1. Posologie de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Âge(s)	Posologie	Recommandations supplémentaires
Enfants de 6 mois à 4 ans, sans vaccination antérieure et sans antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2	Deux doses de 0,25 ml chacune, administrées par voie intramusculaire*	Administrer la seconde dose 28 jours après la première dose. Si un enfant a déjà reçu une dose de Spikevax, une dose de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 doit être administrée pour terminer la série de deux doses.

Âge(s)	Posologie	Recommandations supplémentaires
Enfants de 6 mois à 4 ans, avec vaccination antérieure ou antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.
Enfants de 5 ans à 11 ans, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	
Personnes de 12 ans et plus, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,5 ml, administrée par voie intramusculaire	
Personnes de 65 ans et plus	Une dose de 0,5 ml, administrée par voie intramusculaire	Une dose supplémentaire peut être administrée au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

* Ne pas utiliser de flacon unidose ou de seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 ml.

Tableau 2. Posologie de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pour les personnes immunodéprimées

Âge(s)	Posologie	Recommandations supplémentaires
Enfants immunodéprimés de 6 mois à 4 ans, sans vaccination antérieure	Deux doses de 0,25 ml, administrées par voie intramusculaire*	Une troisième dose peut être administrée aux enfants sévèrement immunodéprimés au moins 28 jours après la deuxième dose.
Enfants immunodéprimés de 6 mois à 4 ans, avec vaccination antérieure	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	Une ou des doses supplémentaires adaptées à l'âge peuvent être administrées aux personnes sévèrement immunodéprimées au moins 2 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19 à la discrétion du professionnel de santé, en tenant compte des circonstances cliniques de la personne.
Enfants immunodéprimés de 5 ans à 11 ans, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	
Personnes immunodéprimées de 12 ans et plus, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,5 ml, administrée par voie intramusculaire	

* Ne pas utiliser de flacon unidose ou de seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 ml.

Votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère vous injectera le vaccin dans un muscle (injection par voie intramusculaire) au niveau de la partie supérieure du bras.

Après chaque injection du vaccin, votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère vous surveillera pendant au moins **15 minutes** pour détecter la survenue de signes de réaction allergique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce vaccin, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce vaccin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Consultez un médecin **en urgence** si vous présentez l'un des signes et symptômes suivants d'une réaction allergique :

- sensation d'évanouissement ou de tête qui tourne
- modifications du rythme de votre cœur
- essoufflement
- sifflement
- gonflement des lèvres, du visage ou de la gorge
- urticaire ou éruption cutanée
- nausées ou vomissements
- douleur à l'estomac

Parlez à votre médecin ou infirmier/ère si vous développez tout autre effet indésirable. Ceux-ci peuvent inclure :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- gonflement/sensibilité dans l'aisselle
- diminution de l'appétit (observée chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans)
- irritabilité/pleurs (observés chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans)
- maux de tête
- somnolence (observée chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans)
- nausées
- vomissements
- douleur musculaire, douleur articulaire et raideur
- douleur ou gonflement au site d'injection
- rougeur au site d'injection (pouvant survenir dans certains cas 9 à 11 jours environ après l'injection)
- fatigue importante
- frissons
- fièvre

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- diarrhée
- éruption cutanée
- éruption cutanée ou urticaire au site d'injection (pouvant survenir dans certains cas 9 à 11 jours environ après l'injection)

Peu fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 100) :

- démangeaisons au site d'injection
- vertiges
- douleur à l'estomac
- éruption cutanée surélevée accompagnée de démangeaisons (urticaire) (pouvant survenir du moment de l'injection jusqu'à environ deux semaines après l'injection)

Rare (pouvant toucher plus de 1 personne sur 1000) :

- paralysie soudaine et temporaire des muscles d'un côté du visage entraînant un affaissement (Paralysie faciale idiopathique ou paralysie de Bell)
- gonflement du visage (chez des personnes qui ont reçu des injections cosmétiques au niveau du visage)
- diminution du sens du toucher ou de la sensation
- sensation inhabituelle au niveau de la peau, telle que picotement ou sensation de fourmillement (paresthésie)

Très rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- inflammation du muscle cardiaque (myocardite) ou inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur (péricardite) pouvant entraîner un essoufflement, des palpitations ou des douleurs thoraciques

Fréquence indéterminée :

- réactions allergiques sévères accompagnées de difficultés respiratoires (anaphylaxie)
- réaction de sensibilité accrue ou disproportionnée du système immunitaire (hypersensibilité)
- réaction cutanée qui provoque des taches ou des plaques rouges sur la peau, qui peuvent ressembler à une cible ou à une « cocarde » avec un centre rouge foncé entouré d'anneaux rouges plus pâles (érythème polymorphe)
- gonflement important du membre ayant reçu la dose de vaccin
- saignements menstruels abondants (la plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire)
- éruption provoquée par un stimulus extérieur, tel qu'un frottement ferme, le grattage ou une pression sur la peau (urticaire mécanique)
- éruption de plaques en relief sur la peau avec démangeaisons persistant plus de six semaines (urticaire chronique)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du vaccin.

5. Comment conserver Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ?

Tenir ce vaccin hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce vaccin après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Les informations relatives à la conservation, la date de péremption, l'utilisation et la manipulation sont présentées dans la rubrique destinée aux professionnels de la santé à la fin de la notice.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Tableau 3. Composition par type de récipient

Dosage	Récipient	Dose(s)	Composition
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable	Flacon multidose de 2,5 ml	5 doses de 0,5 ml chacune ou un maximum de 10 doses de 0,25 ml chacune	Une dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes de davésoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102) Une dose (0,25 ml) contient 12,5 microgrammes d'élasoméran et 12,5 microgrammes de davésoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102)
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes), dispersion injectable	Flacon unidose de 0,5 ml	1 dose de 0,5 ml Destinée à un usage unique exclusivement	Une dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes de davésoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102)
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes), dispersion injectable en seringue préremplie	Seringue préremplie	1 dose de 0,5 ml Destinée à un usage unique exclusivement.	Une dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes de davésoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des

Dosage	Réceptif	Dose(s)	Composition
			nanoparticules lipidiques SM-102)

L'élasoméran est un ARN messager (ARNm) simple brin, à coiffe en 5' produit par transcription sans cellule *in vitro* à partir des matrices ADN correspondantes, codant la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2 (original).

Le davésoméran est un ARN messager (ARNm) simple brin, à coiffe en 5', produit par transcription sans cellule *in vitro* à partir des matrices d'ADN correspondantes, codant la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2 des lignées de variants Omicron BA.4 et BA.5. Les protéines S des lignées de variants SARS-CoV-2 Omicron BA.4 et BA.5 sont identiques.

Les autres ingrédients sont le SM-102 (heptadécane-9-yl 8-((2-hydroxyéthyl)[6-oxo-6-(undécylloxy)hexyl]amino)octanoate), le cholestérol, la 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), le 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG), le trométamol, le chlorhydrate de trométamol, l'acide acétique, l'acétate de sodium trihydraté, le saccharose, de l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 et contenu de l'emballage extérieur

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 est une dispersion blanche à blanc cassé, présentée dans un flacon multidose en verre muni d'un bouchon en caoutchouc et d'une capsule amovible bleue avec opercule en aluminium.

Présentation : 10 flacons multidoses. Chaque flacon contient 2,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 est une dispersion blanche à blanc cassé, présentée dans un flacon unidose en verre muni d'un bouchon en caoutchouc et d'une capsule amovible bleue en plastique avec opercule en aluminium.

Présentation : 10 flacons unidose. Chaque flacon contient 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable, en seringue préremplie

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 est une dispersion blanche à blanc cassé, présentée dans une seringue préremplie (polymère d'oléfine cyclique) avec bouchon-piston et capuchon (sans aiguille).

La seringue préremplie est emballée dans 5 blisters transparents contenant 2 seringues préremplies chacun.

Présentation : 10 seringues préremplies.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
C/ Julián Camarillo n° 31
28037 Madrid
Espagne

Fabricants

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Paseo de Europa, 50
28703. San Sebastián de los Reyes
Madrid
Espagne

Moderna Biotech Spain S.L.
C/ Julián Camarillo n° 31
28037 Madrid
Espagne

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Calle Julián Camarillo n°35
28037 Madrid
Espagne

Patheon Italia S.p.a.
Viale G.B. Stucchi, 110
20900 Monza
Italie

Patheon Italia S.p.A.
2 Trav. SX Via Morolense 5
03013 Ferentino (FR)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: 0800 81 460

Lietuva

Tel: 88 003 1114

България

Тел: 0800 115 4477

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel: 800 85 499

Česká republika

Tel: 800 050 719

Magyarország

Tel: 06 809 87488

Danmark

Tlf.: 80 81 06 53

Malta

Tel: 8006 5066

Deutschland

Tel: 0800 100 9632

Nederland

Tel: 0800 409 0001

Eesti

Tel: 800 0044 702

Norge

Tlf: 800 31 401

Ελλάδα
Τηλ: 008004 4149571

Österreich
Tel: 0800 909636

España
Tel: 900 031 015

Polska
Tel: 800 702 406

France
Tél: 0805 54 30 16

Portugal
Tel: 800 210 256

Hrvatska
Tel: 08009614

România
Tel: 0800 400 625

Ireland
Tel: 1800 800 354

Slovenija
Tel: 080 083082

Ísland
Sími: 800 4382

Slovenská republika
Tel: 0800 191 647

Italia
Tel: 800 928 007

Suomi/Finland
Puh/Tel: 0800 774198

Κύπρος
Τηλ: 80091080

Sverige
Tel: 020 10 92 13

Latvija
Tel: 80 005 898

United Kingdom (Northern Ireland)
Tel: 0800 085 7562

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Scannez le code avec un appareil portable pour la notice en différentes langues :



Ou consultez l'URL : <https://www.modernacovid19global.com>.

Des informations détaillées sur ce vaccin sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro du lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable (flacons multidoses avec capsule amovible bleue)

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 doit être administré par un professionnel de santé qualifié.

Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Ne pas agiter ni diluer.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour identifier toute particule et toute coloration anormale avant l'administration.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 est une dispersion blanche à blanc cassé qui peut contenir des particules blanches ou translucides liées au produit. Ne pas administrer si le vaccin présente une coloration anormale ou contient d'autres particules.

Les flacons sont à conserver au congélateur entre -50 °C et -15 °C.

Cinq (5) doses (de 0,5 ml chacune) ou un maximum de dix (10) doses (de 0,25 ml chacune) peuvent être prélevées dans chaque flacon multidose.

De préférence, percez le bouchon chaque fois à un endroit différent.

Vérifier que le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Si le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax 0,1 mg/ml ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, consulter le résumé des caractéristiques de cette formulation.

Avant utilisation, décongeler chaque flacon multidose en suivant les instructions ci-dessous (tableau 4). Après décongélation au réfrigérateur, laisser le flacon reposer à température ambiante pendant 15 minutes avant l'administration.

Tableau 4. Instructions de décongélation pour les flacons multidoses avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (dans un réfrigérateur)	Durée de la décongélation	Température de décongélation (à température ambiante)	Durée de la décongélation
Flacon multidose	2 – 8 °C	2 heures et 30 minutes	15 °C – 25 °C	1 heure

Après décongélation

Flacon intact

Durées maximales

- 30 jours
Réfrigérateur dans les 9 mois de la période de conservation
2° à 8°C
- 24 heures
Conservation au frais jusqu'à température ambiante
8° à 25°C
- OU**
- 14 jours
Réfrigérateur dans les 12 mois de la période de conservation
2° à 8°C
- 24 heures
Conservation au frais jusqu'à température ambiante
8° à 25°C



Une fois que la première dose a été prélevée

Durée maximale

19 heures
Réfrigérateur ou température ambiante

Le flacon doit être conservé entre 2° et 25°C. Noter la date et l'heure de mise au rebut sur l'étiquette du flacon. Une fois perforé, le flacon doit être jeté après 19 heures.



Prélever chaque dose du flacon à l'aide de nouvelles aiguilles et seringues stériles pour chaque injection, afin de prévenir toute transmission d'agent infectieux d'une personne à une autre.

La dose dans la seringue doit être utilisée immédiatement.

Une fois que le flacon a été percé pour prélever la première dose, le vaccin doit être utilisé immédiatement et jeté après 19 heures.

Tout vaccin inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Ne JAMAIS recongeler un vaccin décongelé

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable (flacon unidose)

Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Ne pas agiter ni diluer. Tourner délicatement le flacon après la décongélation et avant le prélèvement.

Vérifier que le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Si le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, consulter le résumé des caractéristiques de cette formulation.

Avant utilisation, décongeler chaque flacon unidose en suivant les instructions ci-dessous. Chaque flacon unidose ou le carton contenant les 10 flacons unidoses peut être décongelé directement, soit au réfrigérateur, soit à température ambiante (tableau 5).

Tableau 5. Instructions de décongélation des flacons unidose et des boîtes en carton de Spikevax avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (au réfrigérateur)	Durée de la décongélation	Température de décongélation (à température ambiante)	Durée de la décongélation
Flacon unidose	2 °C à 8 °C	45 minutes	15 °C à 25 °C	15 minutes
Boîte en carton	2 °C à 8 °C	1 heure et 45 minutes	15 °C à 25 °C	45 minutes

Si les flacons sont décongelés à une température comprise entre 2 et 8 °C, il convient de les laisser à température ambiante (15 °C à 25 °C) pendant 15 minutes environ avant administration.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

Ne pas agiter ni diluer le contenu de la seringue préremplie.

Chaque seringue préremplie est destinée à un usage unique exclusivement. Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Une (1) dose de 0,5 ml peut être administrée à partir de chaque seringue préremplie.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 est présenté en seringue préremplie à dose unitaire (sans aiguille) contenant 0,5 ml (25 microgrammes d'élasoméran et 25 mg de davésoméran) d'ARNm et doit être décongelé avant administration.

Pendant la conservation, éviter l'exposition à la luminosité ambiante, à la lumière directe du soleil et aux ultraviolets.

Avant utilisation, décongeler chaque seringue préremplie en suivant les instructions ci-dessous. Les seringues peuvent être décongelées dans les emballages blisters (chaque blister contenant 2 seringues préremplies) ou directement dans la boîte en carton, soit au réfrigérateur, soit à température ambiante (tableau 6).

Tableau 6. Instructions de décongélation des seringues préremplies et boîtes en carton de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (au réfrigérateur, en °C)	Durée de la décongélation (en minutes)	Température de décongélation (à température ambiante, en °C)	Durée de la décongélation (en minutes)
Seringue préremplie dans son emballage blister	2 – 8	55	15 – 25	45
Boîte en carton	2 – 8	155	15 – 25	140

Vérifier que le nom de produit des seringues préremplies est bien Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Si le nom du produit est Spikevax 50 microgrammes, consulter le résumé des caractéristiques du produit pour cette formulation.

Instructions de manipulation des seringues préremplies

- Laisser reposer chaque seringue préremplie à température ambiante (15 °C à 25 °C) pendant 15 minutes avant l'administration.
- Ne pas agiter.
- La seringue préremplie doit être inspectée visuellement pour identifier toute particule et toute coloration anormale avant l'administration.
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 est une dispersion blanche à blanc cassé qui peut contenir des particules blanches ou translucides liées au produit. Ne pas administrer si le vaccin présente une coloration anormale ou contient d'autres particules.
- Les aiguilles ne sont pas incluses dans les boîtes de seringues préremplies.
- Utiliser une aiguille stérile de taille appropriée pour une injection intramusculaire (21 gauges ou plus fine).

- Tenir la seringue à la verticale, pointée vers le haut, et retirer le capuchon en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que le capuchon se détache. Retirer le capuchon dans un mouvement lent et continu. Éviter de tirer sur le capuchon en le tournant.
- Fixer l'aiguille en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée à la seringue.
- Retirer le capuchon de l'aiguille lorsque vous êtes prêt(e) pour l'administration.
- Administrer la dose entière par voie intramusculaire.
- Après décongélation, ne pas recongeler.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Posologie et calendrier

Tableau 7. Posologie de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Âge(s)	Posologie	Recommandations supplémentaires
Enfants de 6 mois à 4 ans, sans vaccination antérieure et sans antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2	Deux doses de 0,25 ml chacune, administrées par voie intramusculaire*	Administrer la seconde dose 28 jours après la première dose. Si un enfant a déjà reçu une dose de Spikevax, une dose de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 doit être administrée pour terminer la série de deux doses.
Enfants de 6 mois à 4 ans, avec vaccination antérieure ou antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.
Enfants de 5 ans à 11 ans, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	
Personnes de 12 ans et plus, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,5 ml, administrée par voie intramusculaire	
Personnes de 65 ans et plus	Une dose de 0,5 ml, administrée par voie intramusculaire	Une dose supplémentaire peut être administrée au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

* Ne pas utiliser de flacon unidose ou de seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 ml.

Tableau 8. Posologie de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pour les personnes immunodéprimées

Âge(s)	Posologie	Recommandations supplémentaires
Enfants immunodéprimés de 6 mois à 4 ans, sans vaccination antérieure	Deux doses de 0,25 ml, administrées par voie intramusculaire*	Une troisième dose peut être administrée aux enfants sévèrement immunodéprimés au moins 28 jours après la deuxième dose.
Enfants immunodéprimés de 6 mois à 4 ans, avec vaccination antérieure	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	Une ou des doses supplémentaires adaptées à l'âge peuvent être administrées aux personnes sévèrement immunodéprimées au moins 2 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19 à la discrétion du professionnel de santé, en tenant compte du tableau clinique de la personne.
Enfants immunodéprimés de 5 ans à 11 ans, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	
Personnes immunodéprimées de 12 ans et plus, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,5 ml, administrée par voie intramusculaire	

* Ne pas utiliser de flacon unidosé ou de seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 ml.

Comme avec tous les vaccins injectables, il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné au cas où une réaction anaphylactique surviendrait suite à l'administration de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

Les personnes doivent rester sous observation par un professionnel de santé pendant au moins 15 minutes après la vaccination.

Il n'existe pas de données permettant d'évaluer l'administration concomitante de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 avec d'autres vaccins. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments ou vaccins dans la même seringue.

Administration

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Le site privilégié est le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras. Ne pas administrer ce vaccin par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

Flacons multidoses

Administration

Tourner délicatement après la décongélation et avant chaque prélèvement.
Le vaccin est prêt à l'emploi une fois décongelé. **Ne pas secouer, ni diluer.**

Avant l'injection, vérifiez chaque dose afin de :

Vérifier que le liquide est **blanc à blanc cassé**, à la fois dans le flacon et dans la seringue

Vérifier le volume dans la seringue

Le vaccin peut contenir des particules blanches ou translucides inhérentes au produit.

Si la dose n'est pas correcte, ou en présence d'une coloration anormale ou d'autres particules, ne pas administrer le vaccin.



Seringues préremplies

Utiliser une aiguille stérile de taille appropriée pour une injection intramusculaire (21 gauges ou plus fine). Tenir la seringue à la verticale, pointée vers le haut, et retirer le capuchon en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que le capuchon se détache. Retirer le capuchon dans un mouvement lent et continu. Éviter de tirer sur le capuchon en le tournant. Fixer l'aiguille en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée à la seringue. Retirer le capuchon de l'aiguille lorsque vous êtes prêt(e) pour l'injection. Administrer la dose entière par voie intramusculaire. Éliminer la seringue après usage. Pour usage unique exclusivement.

Notice : Information de l'utilisateur

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml, dispersion injectable
Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable
Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
andusoméran

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Spikevax XBB.1.5 et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Spikevax XBB.1.5 ?
3. Comment Spikevax XBB.1.5 est-il administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Spikevax XBB.1.5 ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Spikevax XBB.1.5 et dans quel cas est-il utilisé ?

Spikevax XBB.1.5 est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2. Il est administré aux adultes et enfants âgés de 6 mois et plus. La substance active dans Spikevax XBB.1.5 est un ARNm codant la protéine spike du SARS-CoV-2. L'ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102.

Spikevax XBB.1.5 ne contient pas le virus pour induire une immunité, il ne peut pas vous rendre malade de la COVID-19.

Comment fonctionne le vaccin

Spikevax XBB.1.5 stimule les moyens de défense naturels du corps humain (système immunitaire). Le vaccin agit en amenant le corps humain à produire une protection (anticorps) contre le virus qui provoque la COVID-19. Spikevax XBB.1.5 utilise une substance appelée acide ribonucléique messager (ARNm) pour porter les instructions que les cellules du corps humain peuvent utiliser pour fabriquer la protéine Spike, qui se trouve également sur le virus. Les cellules fabriquent alors des anticorps contre la protéine Spike pour aider à lutter contre le virus. Cela favorisera votre protection contre la COVID-19.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Spikevax XBB.1.5 ?

Le vaccin ne doit pas être administré si vous êtes **allergique** à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce vaccin (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir Spikevax XBB.1.5 si vous :

- avez eu une réaction **allergique** sévère après toute autre injection vaccinale ou après avoir reçu Spikevax (original) dans le passé ;
- avez un système immunitaire très faible ou compromis ;
- avez déjà perdu connaissance après avoir reçu une injection ;
- présentez un trouble hémorragique ;
- avez une forte fièvre ou une infection sévère ; vous pouvez toutefois recevoir le vaccin si votre fièvre est légère ou si vous présentez une infection des voies respiratoires supérieures, comme un rhume ;
- avez une maladie grave ;
- êtes anxieux(se) par rapport aux injections.

Il existe un risque accru de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur) après vaccination par Spikevax (voir rubrique 4).

Ces pathologies peuvent se développer en l'espace de quelques jours seulement après la vaccination et sont survenues principalement dans les 14 jours. Elles ont été observées plus souvent chez des jeunes hommes et plus souvent après la seconde dose qu'après la première dose.

La majorité des cas de myocardite et de péricardite se rétablissent. Certains cas ont nécessité un traitement en soins intensifs et des cas de décès ont été observés.

Après la vaccination, vous devez être attentif aux signes de myocardite et de péricardite, tels que l'essoufflement, les palpitations et les douleurs thoraciques, et consulter immédiatement un médecin si de tels signes apparaissent.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant que Spikevax XBB.1.5 vous soit administré.

Poussées de syndrome de fuite capillaire (SFC)

Quelques cas de poussées de syndrome de fuite capillaire (provoquant des fuites de liquide à partir des petits vaisseaux sanguins (capillaires), qui entraînent un gonflement rapide des bras et des jambes, une prise de poids soudaine, une sensation de faiblesse et une faible tension artérielle) ont été signalés à la suite de la vaccination avec Spikevax (original). Si vous avez déjà eu des épisodes de SFC, adressez-vous à un médecin avant de recevoir Spikevax XBB.1.5.

Durée de la protection

Comme avec tout vaccin, il est possible que la dose supplémentaire de Spikevax XBB.1.5 ne protège pas complètement toutes les personnes vaccinées, et la durée de la protection n'est pas encore établie.

Enfants

Il est recommandé de ne pas administrer Spikevax XBB.1.5 aux enfants de moins de 6 mois.

Autres médicaments et Spikevax XBB.1.5

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Spikevax XBB.1.5 peut affecter la manière dont les autres médicaments agissent, et les autres médicaments peuvent affecter la manière dont Spikevax XBB.1.5 agit.

Personnes immunodéprimées

L'efficacité de Spikevax XBB.1.5 peut être réduite chez les personnes immunodéprimées. Dans ce cas, vous devrez continuer à respecter les gestes barrière pour vous protéger contre la COVID-19. Par ailleurs, les personnes avec lesquelles vous êtes en contact étroit devront être vaccinées dans la mesure du possible. Discutez des recommandations individuelles appropriées avec votre médecin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, informez-en votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien avant de recevoir ce vaccin. À ce jour, aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Spikevax XBB.1.5 pendant la grossesse. Toutefois, il existe un grand nombre d'informations disponibles concernant les femmes enceintes vaccinées par Spikevax (original) au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse et celles-ci n'ont pas montré d'effets néfastes pour la grossesse ou le nouveau-né. Bien que les informations concernant les effets sur la grossesse ou sur le nouveau-né après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse-couche n'a été observée. Étant donné que les différences entre les deux produits sont uniquement liées à la protéine Spike dans le vaccin et qu'ils ne présentent aucune différence cliniquement significative, Spikevax XBB.1.5 peut être administré au cours de la grossesse.

À ce jour, aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Spikevax XBB.1.5 au cours de l'allaitement.

Toutefois, aucun effet sur le nouveau-né/le nourrisson n'est attendu. Les données concernant les femmes ayant allaité après la vaccination par Spikevax (original) n'ont pas mis en évidence de risque d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Spikevax XBB.1.5 peut être administré au cours de l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines si vous ne vous sentez pas bien après la vaccination. Attendez que les effets du vaccin se dissipent avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

Spikevax XBB.1.5 contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Spikevax XBB.1.5 est-il administré ?

Tableau 1. Posologie de Spikevax XBB.1.5

Âge(s)	Posologie	Recommandations supplémentaires
Enfants de 6 mois à 4 ans, sans vaccination antérieure et sans antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2	Deux doses de 0,25 ml chacune, administrées par voie intramusculaire*	Administrer la seconde dose 28 jours après la première dose. Si un enfant a déjà reçu une dose d'un vaccin Spikevax, quel qu'il soit, une dose de Spikevax XBB.1.5 doit être administrée pour terminer la série de deux doses.
Enfants de 6 mois à 4 ans, avec vaccination antérieure ou antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	Spikevax XBB.1.5 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.
Enfants de 5 ans à 11 ans, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	

Âge(s)	Posologie	Recommandations supplémentaires
Personnes de 12 ans et plus, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,5 ml, administrée par voie intramusculaire	
Personnes de 65 ans et plus	Une dose de 0,5 ml, administrée par voie intramusculaire	Une dose supplémentaire peut être administrée au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

* Ne pas utiliser de flacon unidose ou de seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 ml.

Tableau 2. Posologie de Spikevax XBB.1.5 pour les personnes immunodéprimées

Âge(s)	Posologie	Recommandations supplémentaires
Enfants immunodéprimés de 6 mois à 4 ans, sans vaccination antérieure	Deux doses de 0,25 ml, administrées par voie intramusculaire*	Une troisième dose peut être administrée aux enfants sévèrement immunodéprimés au moins 28 jours après la deuxième dose.
Enfants immunodéprimés de 6 mois à 4 ans, avec vaccination antérieure	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	Une ou des doses supplémentaires adaptées à l'âge peuvent être administrées aux personnes sévèrement immunodéprimées au moins 2 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19 à la discrétion du professionnel de santé, en tenant compte des circonstances cliniques de la personne.
Enfants immunodéprimés de 5 ans à 11 ans, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	
Personnes immunodéprimées de 12 ans et plus, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,5 ml, administrée par voie intramusculaire	

* Ne pas utiliser de flacon unidose ou de seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 ml.

Votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère vous injectera le vaccin dans un muscle (injection par voie intramusculaire) au niveau de la partie supérieure du bras.

Après chaque injection du vaccin, votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère vous surveillera pendant au moins **15 minutes** pour détecter la survenue de signes de réaction allergique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce vaccin, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce vaccin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Consultez un médecin **en urgence** si vous présentez l'un des signes et symptômes suivants d'une réaction allergique :

- sensation d'évanouissement ou de tête qui tourne
- modifications du rythme de votre cœur
- essoufflement
- sifflement
- gonflement des lèvres, du visage ou de la gorge
- urticaire ou éruption cutanée
- nausées ou vomissements
- douleur à l'estomac

Parlez à votre médecin ou infirmier/ère si vous développez tout autre effet indésirable. Ceux-ci peuvent inclure :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- gonflement/sensibilité dans l'aisselle
- diminution de l'appétit (observée chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans)
- irritabilité/pleurs (observés chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans)
- maux de tête
- somnolence (observée chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans)
- nausées
- vomissements
- douleur musculaire, douleur articulaire et raideur
- douleur ou gonflement au site d'injection
- rougeur au site d'injection (pouvant survenir dans certains cas 9 à 11 jours environ après l'injection)
- fatigue importante
- frissons
- fièvre

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- diarrhée
- éruption cutanée
- éruption cutanée ou urticaire au site d'injection (pouvant survenir dans certains cas 9 à 11 jours environ après l'injection)

Peu fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 100) :

- démangeaisons au site d'injection
- vertiges
- douleur à l'estomac
- éruption cutanée surélevée accompagnée de démangeaisons (urticaire) (pouvant survenir du moment de l'injection jusqu'à environ deux semaines après l'injection)

Rare (pouvant toucher plus de 1 personne sur 1000) :

- paralysie soudaine et temporaire des muscles d'un côté du visage entraînant un affaissement (Paralysie faciale idiopathique ou paralysie de Bell)
- gonflement du visage (chez des personnes qui ont reçu des injections cosmétiques au niveau du visage)
- diminution du sens du toucher ou de la sensation
- sensation inhabituelle au niveau de la peau, telle que picotement ou sensation de fourmillement (paresthésie)

Très rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- inflammation du muscle cardiaque (myocardite) ou inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur (péricardite) pouvant entraîner un essoufflement, des palpitations ou des douleurs thoraciques

Fréquence indéterminée :

- réactions allergiques sévères accompagnées de difficultés respiratoires (anaphylaxie)
- réaction de sensibilité accrue ou disproportionnée du système immunitaire (hypersensibilité)
- réaction cutanée qui provoque des taches ou des plaques rouges sur la peau, qui peuvent ressembler à une cible ou à une « cocarde » avec un centre rouge foncé entouré d’anneaux rouges plus pâles (érythème polymorphe)
- gonflement important du membre ayant reçu la dose de vaccin
- saignements menstruels abondants (la plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire)
- éruption provoquée par un stimulus extérieur, tel qu’un frottement ferme, le grattage ou une pression sur la peau (urticaire mécanique)
- éruption de plaques en relief sur la peau avec démangeaisons persistant plus de six semaines (urticaire chronique)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s’applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d’informations sur la sécurité du vaccin.

5. Comment conserver Spikevax XBB.1.5 ?

Tenir ce vaccin hors de la vue et de la portée des enfants.

N’utilisez pas ce vaccin après la date de péremption indiquée sur l’étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Les informations relatives à la conservation, la date de péremption, l’utilisation et la manipulation sont présentées dans la rubrique destinée aux professionnels de la santé à la fin de la notice.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l’égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d’éliminer les médicaments que vous n’utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l’environnement.

6. Contenu de l’emballage et autres informations**Ce que contient Spikevax XBB.1.5****Tableau 3. Composition par type de récipient**

Dosage	Récipient	Dose(s)	Composition
Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml, dispersion injectable	Flacon multidose de 2,5 ml	5 doses de 0,5 ml chacune ou un maximum de 10 doses de 0,25 ml chacune	Une dose (0,5 ml) contient 50 microgrammes d’andusoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102)

Dosage	Réceptif	Dose(s)	Composition
			Une dose (0,25 ml) contient 25 microgrammes d'andusoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102)
Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable	Flacon unidose de 0,5 ml	1 dose de 0,5 ml Destinée à un usage unique exclusivement	Une dose (0,5 ml) contient 50 microgrammes d'andusoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102)
Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie	Seringue préremplie	1 dose de 0,5 ml Destinée à un usage unique exclusivement.	Une dose (0,5 ml) contient 50 microgrammes d'andusoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102)

L'andusoméran est un ARN messenger (ARNm) simple brin, à coiffe en 5' produit par transcription sans cellule *in vitro* à partir des matrices ADN correspondantes, codant la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2 (Omicron XBB 1.5)

Les autres ingrédients sont le SM-102 (heptadécane-9-yl 8-{(2-hydroxyéthyl)[6-oxo-6-(undécylloxy)hexyl]amino}octanoate), le cholestérol, la 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), le 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG), le trométamol, le chlorhydrate de trométamol, l'acide acétique, l'acétate de sodium trihydraté, le saccharose, de l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Spikevax XBB.1.5 et contenu de l'emballage extérieur

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml, dispersion injectable

Spikevax XBB.1.5 est une dispersion blanche à blanc cassé, présentée dans un flacon multidose en verre muni d'un bouchon en caoutchouc et d'une capsule amovible bleue avec opercule en aluminium.

Présentation : 10 flacons multidoses. Chaque flacon contient 2,5 ml.

Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable

Spikevax XBB.1.5 est une dispersion blanche à blanc cassé, présentée dans un flacon unidose en verre muni d'un bouchon en caoutchouc et d'une capsule amovible bleue en plastique avec opercule en aluminium.

Présentations :

1 flacon unidose

10 flacons unidoses

Chaque flacon contient 0,5 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable, en seringue préremplie

Spikevax XBB.1.5 est une dispersion blanche à blanc cassé, présentée dans une seringue préremplie (copolymère d'oléfine cyclique) avec bouchon-piston et capuchon (sans aiguille).

La seringue préremplie est emballée dans une alvéole en papier située dans une boîte en carton ou dans 1 blister transparent contenant 1 seringue préremplie ou dans 5 blisters transparents contenant 2 seringues préremplies chacun.

Présentations :

1 seringue préremplie

10 seringues préremplies

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo n° 31

28037 Madrid

Espagne

Fabricants

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.

Paseo de Europa, 50

28703. San Sebastián de los Reyes

Madrid

Espagne

Moderna Biotech Spain S.L.

C/ Julián Camarillo n° 31

28037 Madrid

Espagne

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.

Calle Julián Camarillo n°35

28037 Madrid

Espagne

Patheon Italia S.p.A.

2 Trav. SX Via Morolense 5

03013 Ferentino (FR)

Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: 0800 81 460

България

Тел: 0800 115 4477

Česká republika

Tel: 800 050 719

Danmark

Tlf.: 80 81 06 53

Deutschland

Tel: 0800 100 9632

Eesti

Tel: 800 0044 702

Ελλάδα

Τηλ: 008004 4149571

España

Tel: 900 031 015

France

Tél: 0805 54 30 16

Hrvatska

Tel: 08009614

Ireland

Tel: 1800 800 354

Ísland

Sími: 800 4382

Italia

Tel: 800 928 007

Κύπρος

Τηλ: 80091080

Latvija

Tel: 80 005 898

Lietuva

Tel: 88 003 1114

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel: 800 85 499

Magyarország

Tel: 06 809 87488

Malta

Tel: 8006 5066

Nederland

Tel: 0800 409 0001

Norge

Tlf: 800 31 401

Österreich

Tel: 0800 909636

Polska

Tel: 800 702 406

Portugal

Tel: 800 210 256

România

Tel: 0800 400 625

Slovenija

Tel: 080 083082

Slovenská republika

Tel: 0800 191 647

Suomi/Finland

Puh/Tel: 0800 774198

Sverige

Tel: 020 10 92 13

United Kingdom (Northern Ireland)

Tel: 0800 085 7562

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Scannez le code avec un appareil portable pour la notice en différentes langues :



Ou consultez l'URL : <https://www.modernacovid19global.com>.

Des informations détaillées sur ce vaccin sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro du lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Spikevax XBB.1.5 doit être administré par un professionnel de santé qualifié.

Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Ne pas agiter ni diluer.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour identifier toute particule et toute coloration anormale avant l'administration.

Spikevax XBB.1.5 est une dispersion blanche à blanc cassé qui peut contenir des particules blanches ou translucides liées au produit. Ne pas administrer si le vaccin présente une coloration anormale ou contient d'autres particules.

Vaccin congelé

Les flacons sont à conserver au congélateur entre -50 °C et -15 °C.

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml, dispersion injectable (flacons multidoses avec capsule amovible bleue)

Cinq (5) doses (de 0,5 ml chacune) ou un maximum de dix (10) doses (de 0,25 ml chacune) peuvent être prélevées dans chaque flacon multidose.

De préférence, percez le bouchon chaque fois à un endroit différent.

Vérifier que le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax XBB.1.5. Si le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax 0,1 mg/ml, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consulter le résumé des caractéristiques de cette formulation.

Vaccin décongelé

Le vaccin est transporté et fourni congelé ou décongelé. Si le vaccin est congelé, décongeler chaque flacon multidose en suivant les instructions ci-dessous (tableau 4) avant utilisation. Après

décongélation au réfrigérateur, laisser le flacon reposer à température ambiante pendant 15 minutes avant l'administration.

Tableau 4. Instructions de décongélation pour les flacons multidoses avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (dans un réfrigérateur)	Durée de la décongélation	Température de décongélation (à température ambiante)	Durée de la décongélation
Flacon multidose	2 – 8 °C	2 heures et 30 minutes	15 °C – 25 °C	1 heure

Si le vaccin est reçu à une température de 2 °C à 8 °C, il doit être conservé entre 2 °C et 8 °C. La date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur doit avoir été remplacée par la nouvelle date de péremption à une température de 2 °C à 8 °C.

Pendant cette période, il peut être transporté pendant une durée maximale de 36 heures à une température de 2 °C à 8 °C.

Après décongélation

Flacon intact

Durées maximales

- 30

jours

Réfrigérateur dans les 9 mois de la période de conservation, 2° à 8°C
- 24

heures

Conservation au frais jusqu'à température ambiante, 8° à 25°C
- 14

jours

Réfrigérateur dans les 12 mois de la période de conservation, 2° à 8°C
- 24

heures

Conservation au frais jusqu'à température ambiante, 8° à 25°C

Une fois que la première dose a été prélevée

Durée maximale

19

heures

Réfrigérateur ou température ambiante

Le flacon doit être conservé entre 2° et 25°C. Noter la date et l'heure de mise au rebut sur l'étiquette du flacon.

Une fois perforé, le flacon doit être jeté après 19 heures.

Prélever chaque dose du flacon à l'aide de nouvelles aiguilles et seringues stériles pour chaque injection, afin de prévenir toute transmission d'agent infectieux d'une personne à une autre.

La dose dans la seringue doit être utilisée immédiatement.

Une fois que le flacon a été percé pour prélever la première dose, le vaccin doit être utilisé immédiatement et jeté après 19 heures.

Tout vaccin inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Ne **JAMAIS** recongeler un vaccin décongelé

Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable (flacon unidose)

Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Ne pas agiter ni diluer. Tourner délicatement le flacon après la décongélation et avant le prélèvement.

Vérifier que le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax XBB.1.5. Si le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consulter le résumé des caractéristiques de cette formulation.

Vaccin décongelé

Le vaccin est transporté et fourni congelé ou décongelé. Si le vaccin est congelé, décongeler chaque flacon unidose en suivant les instructions ci-dessous avant utilisation. Chaque flacon unidose ou le carton contenant les 1 ou 10 flacons unidoses peut être décongelé directement, soit au réfrigérateur, soit à température ambiante (tableau 5).

Tableau 5. Instructions de décongélation des flacons unidose et des boîtes en carton de Spikevax avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (au réfrigérateur)	Durée de la décongélation	Température de décongélation (à température ambiante)	Durée de la décongélation
Flacon unidose	2 °C à 8 °C	45 minutes	15 °C à 25 °C	15 minutes
Boîte en carton	2 °C à 8 °C	1 heure et 45 minutes	15 °C à 25 °C	45 minutes

Si les flacons sont décongelés à une température comprise entre 2 et 8 °C, il convient de les laisser à température ambiante (15 °C à 25 °C) pendant 15 minutes environ avant administration.

Si le vaccin est reçu à une température de 2 °C à 8 °C, il doit être conservé entre 2 °C et 8 °C. La date de péremption indiquée sur l’emballage extérieur doit avoir été remplacée par la nouvelle date de péremption à une température de 2 °C à 8 °C.

Pendant cette période, il peut être transporté pendant une durée maximale de 36 heures à une température de 2 °C à 8 °C.

Spikevax XBB.1.5 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

Ne pas agiter ni diluer le contenu de la seringue préremplie.

Chaque seringue préremplie est destinée à un usage unique exclusivement. Le vaccin est prêt à l’emploi après décongélation.

Une (1) dose de 0,5 ml peut être administrée à partir de chaque seringue préremplie.

Spikevax XBB.1.5 est présenté en seringue préremplie à dose unitaire (sans aiguille) contenant 0,5 ml (50 mg d’andusoméran) d’ARNm et doit être décongelé avant administration.

Pendant la conservation, éviter l’exposition à la luminosité ambiante, à la lumière directe du soleil et aux ultraviolets.

Vaccin décongelé

Le vaccin est transporté et fourni congelé ou décongelé. Si le vaccin est congelé, décongeler chaque seringue préremplie en suivant les instructions ci-dessous avant utilisation. Les seringues peuvent être décongelées dans les emballages blisters (chaque blister contenant 1 ou 2 seringues préremplies, selon la présentation) ou directement dans la boîte en carton, soit au réfrigérateur, soit à température ambiante (tableau 6).

Tableau 6. Instructions de décongélation des seringues préremplies et boîtes en carton de Spikevax XBB.1.5 avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (au réfrigérateur, en °C)	Durée de la décongélation (en minutes)	Température de décongélation (à température ambiante, en °C)	Durée de la décongélation (en minutes)
Seringue préremplie dans son emballage blister	2 – 8	55	15 – 25	45
Boîte en carton	2 – 8	155	15 – 25	140

Si le vaccin est reçu à une température de 2 °C à 8 °C, il doit être conservé entre 2 °C et 8 °C. La date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur doit avoir été remplacée par la nouvelle date de péremption à une température de 2 °C à 8 °C.

La durée de transport des seringues préremplies est limitée à la durée maximale pour laquelle le conteneur de transport est qualifié.

Vérifier que le nom de produit des seringues préremplies est bien Spikevax XBB.1.5. Si le nom du produit est Spikevax 50 microgrammes, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consulter le résumé des caractéristiques du produit pour cette formulation.

Instructions de manipulation des seringues préremplies

- Laisser reposer chaque seringue préremplie à température ambiante (15 °C à 25 °C) pendant 15 minutes avant l'administration.
- Ne pas agiter.
- La seringue préremplie doit être inspectée visuellement pour identifier toute particule et toute coloration anormale avant l'administration.
- Spikevax XBB.1.5 est une dispersion blanche à blanc cassé qui peut contenir des particules blanches ou translucides liées au produit. Ne pas administrer si le vaccin présente une coloration anormale ou contient d'autres particules.
- Les aiguilles ne sont pas incluses dans les boîtes de seringues préremplies.
- Utiliser une aiguille stérile de taille appropriée pour une injection intramusculaire (21 gauges ou plus fine).
- Tenir la seringue à la verticale, pointée vers le haut, et retirer le capuchon en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que le capuchon se détache. Retirer le capuchon dans un mouvement lent et continu. Éviter de tirer sur le capuchon en le tournant.
- Fixer l'aiguille en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée à la seringue.
- Retirer le capuchon de l'aiguille lorsque vous êtes prêt(e) pour l'administration.
- Administrer la dose entière par voie intramusculaire.
- Après décongélation, ne pas recongeler.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Tableau 7. Posologie de Spikevax XBB.1.5

Âge(s)	Posologie	Recommandations supplémentaires
Enfants de 6 mois à 4 ans, sans vaccination antérieure et sans antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2	Deux doses de 0,25 ml chacune, administrées par voie intramusculaire*	Administrer la seconde dose 28 jours après la première dose. Si un enfant a déjà reçu une dose de Spikevax, une dose de Spikevax XBB.1.5 doit être administrée pour terminer la série de deux doses.
Enfants de 6 mois à 4 ans, avec vaccination antérieure ou antécédents connu d'infection par le SARS-CoV-2	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	Spikevax XBB.1.5 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.
Enfants de 5 ans à 11 ans, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	
Personnes de 12 ans et plus, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,5 ml, administrée par voie intramusculaire	
Personnes de 65 ans et plus	Une dose de 0,5 ml, administrée par voie intramusculaire	Une dose supplémentaire peut être administrée au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

* Ne pas utiliser de flacon unidose ou de seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 ml.

Tableau 8. Posologie de Spikevax XBB.1.5 pour les personnes immunodéprimées

Âge(s)	Posologie	Recommandations supplémentaires
Enfants immunodéprimés de 6 mois à 4 ans, sans vaccination antérieure	Deux doses de 0,25 ml, administrées par voie intramusculaire*	Une troisième dose peut être administrée aux enfants sévèrement immunodéprimés au moins 28 jours après la deuxième dose.
Enfants immunodéprimés de 6 mois à 4 ans, avec vaccination antérieure	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	Une ou des doses supplémentaires adaptées à l'âge peuvent être administrées aux personnes sévèrement immunodéprimées au moins 2 mois après la dose la plus

Âge(s)	Posologie	Recommandations supplémentaires
Enfants immunodéprimés de 5 ans à 11 ans, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	récente d'un vaccin contre la COVID-19 à la discrétion du professionnel de santé, en tenant compte du tableau clinique de la personne.
Personnes immunodéprimées de 12 ans et plus, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,5 ml, administrée par voie intramusculaire	

* Ne pas utiliser de flacon unidose ou de seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 ml.

Comme avec tous les vaccins injectables, il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné au cas où une réaction anaphylactique surviendrait suite à l'administration de Spikevax XBB.1.5.

Les personnes doivent rester sous observation par un professionnel de santé pendant au moins 15 minutes après la vaccination.

Il n'existe pas de données permettant d'évaluer l'administration concomitante de Spikevax XBB.1.5 avec d'autres vaccins. Spikevax XBB.1.5 ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments ou vaccins dans la même seringue.

Administration

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Le site privilégié est le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras. Ne pas administrer ce vaccin par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

Flacons multidoses

Administration

Tourner délicatement après la décongélation et avant chaque prélèvement.
Le vaccin est prêt à l'emploi une fois décongelé. **Ne pas secouer, ni diluer.**

Avant l'injection, vérifiez chaque dose afin de :

Vérifier que le liquide est **blanc à blanc cassé**, à la fois dans le flacon et dans la seringue

Vérifier le volume dans la seringue

Le vaccin peut contenir des particules blanches ou translucides inhérentes au produit.

Si la dose n'est pas correcte, ou en présence d'une coloration anormale ou d'autres particules, ne pas administrer le vaccin.



Seringues préremplies

Utiliser une aiguille stérile de taille appropriée pour une injection intramusculaire (21 gauges ou plus fine). Tenir la seringue à la verticale, pointée vers le haut, et retirer le capuchon en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que le capuchon se détache. Retirer le capuchon dans un mouvement lent et continu. Éviter de tirer sur le capuchon en le tournant. Fixer l'aiguille en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée à la seringue. Retirer le capuchon de l'aiguille lorsque vous êtes prêt(e) pour l'injection. Administrer la dose entière par voie intramusculaire. Éliminer la seringue après usage. Pour usage unique exclusivement.