

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

Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable
Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le médicament est fourni dans un flacon multidose et doit être dilué avant utilisation.

Un flacon (0,45 mL) contient 6 doses de 0,3 mL après dilution (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Une dose (0,3 mL) contient 30 microgrammes de tozinaméran, un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

Le tozinaméran est un ARN messenger (ARNm) simple brin à coiffe en 5' produit à l'aide d'une transcription *in vitro* sans cellule à partir des matrices d'ADN correspondantes et codant pour la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion à diluer pour solution injectable (stérile).

Le vaccin est une dispersion congelée de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 12 ans et plus.

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

Comirnaty doit être administré par voie intramusculaire, après dilution, selon un schéma de primo-vaccination en 2 doses (de 0,3 mL chacune). Il est recommandé d'administrer la seconde dose 3 semaines après la première dose (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Une dose de rappel (troisième dose) de Comirnaty peut être administrée par voie intramusculaire au moins 6 mois après la deuxième dose chez les personnes âgées de 18 ans et plus. La décision quant au délai d'administration d'une troisième dose de Comirnaty et aux personnes concernées par cette troisième dose devra être prise sur la base des données disponibles d'efficacité du vaccin, en tenant compte des données de sécurité limitées (voir rubriques 4.4 et 5.1).

L'interchangeabilité de Comirnaty avec les vaccins contre la COVID-19 des autres fabricants afin de compléter le schéma de primo-vaccination ou pour la dose de rappel (troisième dose) n'a pas été établie. Les personnes ayant reçu une dose de Comirnaty doivent recevoir une seconde dose de Comirnaty afin que le schéma de primo-vaccination soit complet et lors de l'administration de toute dose supplémentaire. Les doses de Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable et de Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion injectable sont considérées comme interchangeables.

Personnes sévèrement immunodéprimées âgées de 12 ans et plus

Une troisième dose peut être administrée au moins 28 jours après la deuxième dose chez les personnes sévèrement immunodéprimées (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Une formulation pédiatrique est disponible pour les enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans). Pour plus de précisions, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de Comirnaty 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable.

Population gériatrique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées de ≥ 65 ans. La sécurité et l'immunogénicité d'une dose de rappel (troisième dose) de Comirnaty chez les personnes âgées de 65 ans et plus sont basées sur les données de sécurité et d'immunogénicité obtenues chez les adultes âgés de 18 à 55 ans.

Mode d'administration

Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable doit être administré par voie intramusculaire après dilution (voir rubrique 6.6).

Après dilution, les flacons de Comirnaty contiennent 6 doses de 0,3 mL de vaccin. Pour extraire 6 doses d'un flacon unique, des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres. Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction d'une sixième dose d'un flacon unique. Indépendamment du type de seringue et d'aiguille :

- Chaque dose doit contenir 0,3 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,3 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Ne pas regrouper les résidus de solution provenant de plusieurs flacons.

Le vaccin doit être administré de préférence dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

Ne pas injecter le vaccin par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

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

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

Recommandations générales

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés. Il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné en cas de survenue d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Il est recommandé de surveiller attentivement les sujets vaccinés pendant au moins 15 minutes après la vaccination. La seconde dose du vaccin ne doit pas être administrée chez les personnes ayant présenté une réaction anaphylactique après la première dose de Comirnaty.

Myocardite et péricardite

Il existe un risque accru de myocardite et de péricardite après vaccination par Comirnaty. 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 après la seconde vaccination, et plus souvent chez des hommes plus jeunes (voir rubrique 4.8). Les données disponibles suggèrent que l'évolution des cas de myocardite et de péricardite après vaccination n'est pas différente de l'évolution des myocardites et péricardites en général.

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de myocardite et de péricardite. Les sujets vaccinés (parents ou aidants inclus) 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 consulter des conseils et/ou des spécialistes pour diagnostiquer et traiter cette affection.

Le risque de myocardite après une troisième dose de Comirnaty n'a pas encore été caractérisé.

Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, dont des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress (sensation vertigineuse, palpitations, augmentation de la fréquence cardiaque, modifications de la pression artérielle, sensations de picotements et transpiration, par exemple) peuvent survenir lors l'acte vaccinal. Les réactions liées au stress sont transitoires et disparaissent spontanément. Les personnes doivent être informées qu'elles doivent consulter le médecin vaccinateur si elles développent de tels symptômes. Il est important que des précautions soient prises afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Affections concomitantes

La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une affection fébrile sévère aiguë 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 intramusculaires, le vaccin devra être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombopénie ou tout autre trouble de la coagulation (hémophilie, par exemple) car un saignement ou une ecchymose peut survenir après administration intramusculaire chez ces personnes.

Personnes immunodéprimées

L'efficacité et la sécurité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les sujets immunodéprimés, y compris ceux recevant un traitement immunosuppresseur. L'efficacité de Comirnaty peut être diminuée chez les sujets immunodéprimés.

La recommandation d'envisager une troisième dose chez les personnes sévèrement immunodéprimées est basée sur des données sérologiques limitées issues d'une série de cas décrite dans la littérature concernant la prise en charge clinique des patients présentant une immunodépression iatrogène à la suite d'une transplantation d'organe solide (voir rubrique 4.2).

Durée de protection

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

Limites de l'efficacité du vaccin

Comme avec tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées par Comirnaty ne soient pas toutes protégées. Un délai de 7 jours après la seconde dose du vaccin peut être nécessaire avant que les personnes vaccinées soient protégées de façon optimale.

Excipients

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium ».

Ce vaccin 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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante de Comirnaty avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Comirnaty chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la mise bas ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). L'utilisation de Comirnaty chez la femme enceinte doit être envisagée seulement si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si Comirnaty est excrété dans le lait maternel.

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

Comirnaty n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains des effets indésirables mentionnés dans la rubrique 4.8 peuvent altérer temporairement l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Comirnaty a été évaluée chez les personnes âgées de 12 ans et plus ayant participé à 2 études cliniques qui ont inclus 23 205 participants (dont 22 074 participants âgés de 16 ans et plus et 1 131 adolescents âgés de 12 à 15 ans) ayant reçu au moins une dose de Comirnaty.

Le profil de sécurité global de Comirnaty chez les adolescents de 12 à 15 ans a été similaire à celui observé chez les participants âgés de 16 ans et plus.

Par ailleurs, 306 participants à l'actuelle phase 3 âgés de 18 à 55 ans ont reçu une dose de rappel (troisième dose) de Comirnaty 6 mois environ après la deuxième dose. Le profil de sécurité global de la dose de rappel (troisième dose) a été similaire à celui observé après les 2 premières doses.

Participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

Durant l'étude 2, un total de 22 026 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu au moins 1 dose de Comirnaty et un total de 22 021 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu un placebo (dont 138 et 145 adolescents de 16 ou 17 ans, dans les groupes vaccin et placebo respectivement). Un total de 20 519 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu 2 doses de Comirnaty.

Au moment de l'analyse de l'étude 2, à la date du 13 mars 2021 où les données ont cessé d'être prises en compte concernant les participants suivis en double aveugle, contrôlés contre placebo jusqu'à la date de levée de l'aveugle, un total de 25 651 (58,2 %) participants (13 031 vaccinés par Comirnaty et 12 620 ayant reçu le placebo) âgés de 16 ans et plus ont été suivis pendant ≥ 4 mois après la seconde dose. Parmi ces derniers, un total de 15 111 participants (7 704 vaccinés par Comirnaty et 7 407 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 16 à 55 ans et un total de 10 540 (5 327 vaccinés par Comirnaty et 5 213 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 56 ans et plus.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 16 ans et plus ayant reçu 2 doses, étaient une douleur au site d'injection (> 80 %), une fatigue (> 60 %), des céphalées (> 50 %), des myalgies (> 40 %) et des frissons (> 30 %), des arthralgies (> 20 %), une fièvre et un gonflement au site d'injection (> 10 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère ou modérée et se sont résolus en quelques jours après la vaccination. Une moindre fréquence de la réactogénicité a été observée chez les sujets les plus âgés.

Le profil de sécurité chez les 545 participants âgés de 16 ans et plus ayant reçu Comirnaty et séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion était identique à celui observé dans le reste de la population.

Adolescents âgés de 12 à 15 ans – après 2 doses

Dans une analyse de l'étude 2, basée sur les données collectées jusqu'à la date limite du 13 mars 2021, 2 260 adolescents (1 131 vaccinés par Comirnaty et 1 129 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 12 à 15 ans. Parmi ces derniers, 1 308 adolescents (660 vaccinés par Comirnaty et 648 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant au moins 2 mois après avoir reçu la seconde dose de Comirnaty. L'évaluation de la sécurité dans l'étude 2 se poursuit.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les adolescents de 12 à 15 ans ayant reçu 2 doses, étaient une douleur au site d'injection (> 90 %), une fatigue et des céphalées (> 70 %), des myalgies et des frissons (> 40 %), des arthralgies et une fièvre (> 20 %).

Participants âgés de 18 ans et plus – après la dose de rappel (troisième dose)

Un sous-groupe des participants de l'étude 2 de phase 2/3, constitué de 306 adultes âgés de 18 à 55 ans ayant reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination par Comirnaty, a reçu une dose de rappel (troisième dose) de Comirnaty 6 mois environ (intervalle : 4,8 à 8,0 mois) après la deuxième dose.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 18 à 55 ans, étaient une douleur au site d'injection (> 80 %), une fatigue (> 60 %), des céphalées (> 40 %), des myalgies (> 30 %), des frissons et des arthralgies (> 20 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables observés dans les études cliniques et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les personnes âgées de 12 ans et plus.

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont présentés ci-dessous par catégories de fréquence, définies comme suit :

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).

Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours des essais cliniques de Comirnaty et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les personnes âgées de 12 ans et plus

Classe de système d'organes	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)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Lymphadénopathie ^a			
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité (par exemple : rash, prurit, urticaire ^b , angio-œdème ^b)			Anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Diminution de l'appétit			
Affections psychiatriques			Insomnies			
Affections du système nerveux	Céphalées		Léthargie	Paralysie faciale périphérique aiguë ^c		
Affections cardiaques					Myocardite ^d ; Péricardite ^d	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ^d	Nausées ; vomissements ^d				

Classe de système d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Hyperhydrose, Sueurs nocturnes			Érythème polymorphe ^d
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies ; myalgies		Douleur dans les extrémités ^e			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection ; fatigue ; frissons ; fièvre ^f ; gonflement au site d'injection	Rougeur au site d'injection	Asthénie ; Malaise ; prurit au site d'injection			Gonflement étendu d'un membre vacciné ^d ; gonflement du visage ^g

- a. Une fréquence plus élevée de la lymphadénopathie (5,2 % contre 0,4 %) a été observée chez les participants recevant une dose de rappel (troisième dose) par comparaison avec les participants ayant reçu les 2 premières doses.
- b. La fréquence dans laquelle l'urticaire et l'angio-œdème ont été classés est « rare ».
- c. Sur la période de suivi de la sécurité de l'essai clinique jusqu'au 14 novembre 2020, une paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) a été rapportée chez quatre participants dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19. La paralysie faciale est apparue le jour 37 après la première dose (ce participant n'a pas reçu la dose 2) et les jours 3, 9 et 48 après la dose 2. Aucun cas de paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) n'a été rapporté dans le groupe placebo.
- d. Effets indésirables identifiés après l'autorisation.
- e. Fait référence au bras dans lequel le vaccin a été administré.
- f. Une fréquence plus élevée de la fièvre a été observée après la seconde dose par comparaison avec la première dose.
- g. Des cas de gonflement du visage chez les personnes vaccinées ayant reçu des injections de produits de comblement dermique ont été signalés lors de la phase post-commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Myocardite

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

L'excès de risque chez les hommes plus jeunes après la seconde dose de Comirnaty 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 0,265 (IC à 95 %: 0,255 - 0,275) 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 0,57 (IC à 95 % 0,39 - 0,75) cas supplémentaire de myocardite 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](#), en précisant le numéro de lot, s'il est disponible.

4.9 Surdosage

Des données concernant le surdosage sont disponibles, 52 participants inclus dans l'essai clinique ayant reçu 58 microgrammes de Comirnaty en raison d'une erreur de dilution. Ces participants vaccinés n'ont pas signalé d'augmentation de la réactogénicité ou des effets indésirables.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccins, autres vaccins viraux, Code ATC : J07BX03

Mécanisme d'action

L'ARN messager à nucléoside modifié contenu dans Comirnaty (tozinaméran) est formulé dans des nanoparticules lipidiques, permettant de délivrer l'ARN non répliatif dans les cellules-hôtes et l'expression directe et transitoire de l'antigène S du SARS-CoV-2. L'ARNm code pour la protéine S de pleine longueur, à ancrage membranaire, avec deux mutations ponctuelles au sein de l'hélice centrale. La mutation de ces deux acides aminés en proline permet de stabiliser la protéine S dans sa conformation de préfusion pour une meilleure antigénicité.

Le vaccin induit à la fois la production d'anticorps neutralisants et une immunité cellulaire en réponse à l'antigène Spike (S), pouvant contribuer à la protection contre la COVID-19.

Efficacité

L'étude 2 est une étude d'efficacité, de sélection du candidat vaccin et de recherche de dose avec observateur en aveugle, multicentrique, internationale, de phase 1/2/3, randomisée, contrôlée contre placebo, menée chez des participants âgés de 12 ans et plus. La randomisation a été stratifiée par groupe d'âge : 12 à 15 ans, 16 à 55 ans ou 56 ans et plus, avec un minimum de 40 % de participants dans le groupe des ≥ 56 ans. Les sujets qui étaient immunodéprimés et ceux pour lesquels un diagnostic clinique ou microbiologique de COVID-19 avait été précédemment établi ont été exclus de l'étude. Les participants présentant une affection préexistante stable, c'est-à-dire ne nécessitant pas de modification significative du traitement ou une hospitalisation pour cause d'aggravation de la maladie dans les 6 semaines précédant le recrutement, ont été inclus, de même que les participants présentant une infection connue et stable par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite C (VHC) ou le virus de l'hépatite B (VHB).

Efficacité chez les participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

Dans la partie de phase 2/3 de l'étude 2, basée sur les données collectées jusqu'au 14 novembre 2020, environ 44 000 participants ont été randomisés de façon égale, afin de recevoir 2 doses de vaccin à ARNm contre la COVID-19 ou de placebo. Les analyses de l'efficacité ont inclus les participants ayant reçu leur seconde dose dans les 19 à 42 jours suivant la première dose. La majorité des participants vaccinés (93,1 %) ont reçu la seconde dose 19 à 23 jours après la première dose. Le suivi des participants est prévu sur une durée allant jusqu'à 24 mois après la dose 2, afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du vaccin contre la COVID-19. Dans l'étude clinique, pour l'administration

d'un vaccin contre la grippe, il a été demandé aux participants de respecter un intervalle de 14 jours minimum avant ou après l'administration du placebo ou du vaccin à ARNm contre la COVID-19. Dans l'étude clinique, les participants ne devaient pas recevoir de produits sanguins/plasmatiques ou d'immunoglobulines dans un intervalle minimum de 60 jours avant ou après l'administration du placebo ou du vaccin à ARNm contre la COVID-19 et ce jusqu'à la fin de l'étude.

La population pour l'analyse du critère d'évaluation primaire de l'efficacité comprenait 36 621 participants âgés de 12 ans et plus (18 242 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et 18 379 dans le groupe placebo) sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 7 jours après la seconde dose. Par ailleurs, 134 participants étaient âgés de 16 ou 17 ans (66 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et 68 dans le groupe placebo) et 1 616 participants étaient âgés de 75 ans et plus (804 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et 812 dans le groupe placebo).

Au moment de l'analyse du critère primaire d'efficacité, les participants ont été suivis afin de surveiller l'apparition d'une COVID-19 symptomatique sur une durée totale de 2 214 personne-années pour le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et de 2 222 personne-années pour le groupe placebo.

Aucune différence clinique significative n'a été observée pour l'efficacité globale du vaccin chez les participants à risque d'évolution sévère de la COVID-19, notamment ceux présentant 1 ou plusieurs comorbidités augmentant le risque de COVID-19 sévère (par exemple, asthme, indice de masse corporelle [IMC] ≥ 30 kg/m², pneumopathie chronique, diabète, hypertension).

Les informations sur l'efficacité du vaccin sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, par sous-groupe d'âge – participants sans infection antérieure avant le délai de 7 jours après la dose 2 – population évaluable pour l'efficacité (7 jours)

Premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2 chez les participants sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2*			
Sous-groupe	Vaccin à ARNm contre la COVID-19 N^a = 18 198 Cas n^{1b} Durée de surveillance^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18 325 Cas n^{1b} Durée de surveillance^c (n^{2d})	Efficacité du vaccin % (IC à 95 %)^e
Ensemble des participants	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0 ; 97,9)
16 à 64 ans	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6 ; 98,1)
65 ans et plus	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7 ; 99,9)
65 à 74 ans	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1 ; 99,8)
75 ans et plus	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1 ; 100,0)

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une COVID-19 [* Définition des cas (présence d'au moins 1 symptôme parmi les suivants) : fièvre, toux nouvellement apparue ou amplifiée, essoufflement nouvellement apparu ou amplifié, frissons, douleurs musculaires nouvellement apparues ou amplifiées, perte du goût ou de l'odorat nouvellement apparue, maux de gorge, diarrhée ou vomissements.]

* Les participants ne présentant aucun critère sérologique ou virologique (avant le délai de 7 jours après avoir reçu la dernière dose) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au

test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.

- N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.
- Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- n2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.
- L'intervalle de confiance (IC) bilatéral pour l'efficacité du vaccin est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance. IC non ajusté pour tenir compte de la multiplicité.

L'efficacité du vaccin à ARNm contre la COVID-19 pour prévenir le premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, comparativement au placebo, a été de 94,6 % (intervalle de confiance à 95 % de 89,6 % à 97,6 %) chez les participants âgés de 16 ans et plus avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2.

Par ailleurs, les analyses par sous-groupes du critère primaire d'efficacité ont montré des valeurs estimées d'efficacité similaires de l'efficacité en fonction du sexe, du groupe ethnique, ainsi que chez les participants présentant des comorbidités associées à un risque élevé de COVID-19 sévère.

Des analyses actualisées de l'efficacité ont été réalisées avec des cas confirmés de COVID-19 supplémentaires qui se sont ajoutés pendant le suivi en aveugle contrôlé par placebo, ce qui représente jusqu'à 6 mois après la dose 2 dans la population de l'étude.

Les informations actualisées sur l'efficacité vaccinale sont présentées au Tableau 3.

Tableau 3 : Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, par sous-groupe d'âge – participants sans signe d'infection antérieure par le SARS-CoV-2* avant le délai de 7 jours après la dose 2 – population évaluable pour l'efficacité (7 jours) pendant la période de suivi contrôlée par placebo

Sous-groupe	Vaccin à ARNm contre la COVID-19 N^a = 20 998 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d)	Efficacité du vaccin % (IC à 95 %^e)
Ensemble des participants ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0 ; 93,2)
16 à 64 ans	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9 ; 92,7)
65 ans et plus	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3 ; 97,8)
65 à 74 ans	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6 ; 97,9)
75 ans et plus	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9 ; 99,9)

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une COVID-19 (symptômes incluant : fièvre ; toux nouvellement apparue ou amplifiée ; essoufflement nouvellement apparu ou amplifié ; frissons ; douleurs musculaires nouvellement apparues ou amplifiées ; perte du goût ou de l'odorat nouvellement apparue ; maux de gorge ; diarrhée ; vomissements).

* Les participants ne présentant aucun critère d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.

- N = nombre de participants dans le groupe indiqué.

- b. n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.
- c. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- d. n2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.
- e. L'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % pour l'efficacité du vaccin est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance.
- f. Comprenant des cas confirmés de participants âgés de 12 à 15 ans : 0 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 ; 16 dans le groupe placebo.

Dans l'analyse actualisée de l'efficacité, l'efficacité du vaccin à ARNm contre la COVID-19 pour prévenir le premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, comparativement au placebo, a été de 91,1 % (intervalle de confiance à 95 % de 88,8 % à 93,0 %) chez les participants faisant partie de la population d'efficacité évaluable avec ou sans signe d'infection antérieure par le SARS-CoV-2.

Par ailleurs, les analyses par sous-groupes de l'efficacité ont montré des valeurs estimées d'efficacité similaires en fonction du sexe, du groupe ethnique, de la géographie ainsi que chez les participants présentant des comorbidités et une obésité associées à un risque élevé de COVID-19 sévère

Efficacité contre la COVID-19 sévère

Des analyses actualisées des critères d'évaluation secondaires d'efficacité ont étayé le bénéfice du vaccin à ARNm contre la COVID-19 dans la prévention de la COVID-19.

Au 13 mars 2021, l'efficacité du vaccin contre la COVID-19 sévère est présentée uniquement pour les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 (Tableau 4), car le nombre de cas de COVID-19 chez les participants sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 était le même que celui des participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 dans le groupe ayant reçu le vaccin à ARNm contre la COVID-19 et dans le groupe ayant reçu le placebo.

Tableau 4 : Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 sévère chez des participants avec ou sans infection antérieure selon la FDA (Food and Drug Administration)* après la dose 1 ou à partir de 7 jours après la dose 2 pendant le suivi contrôlé par placebo

	Vaccin à ARNm contre la COVID-19	Placebo	Efficacité du vaccin
	Cas n1^a	Cas n1^a	%
	Durée de surveillance (n2^b)	Durée de surveillance (n2^b)	(IC à 95 %^c)
Après la dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3 ; 99,9)
7 jours après la dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9 ; 99,9)

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une COVID-19 (symptômes incluant : fièvre ; toux nouvellement apparue ou amplifiée ; essoufflement nouvellement apparue ou amplifié ; frissons ; douleurs musculaires nouvellement apparues ou amplifiées ; perte du goût ou de l'odorat nouvellement apparue ; maux de gorge ; diarrhée ; vomissements.)

* La COVID-19 sévère, comme définie par la FDA, est une COVID-19 confirmée et la présence d'au moins un des symptômes suivants :

- Signes cliniques au repos indiquant une maladie systémique sévère (rythme respiratoire ≥ 30 respirations par minute, rythme cardiaque ≥ 125 battements par minute, saturation en oxygène ≤ 93 % dans l'air ambiant de la pièce au niveau de la mer, ou rapport de la pression partielle de l'oxygène artérielle sur la fraction d'oxygène inspiré < 300 mm HG) ;
- Insuffisance respiratoire (définie comme étant la nécessité d'oxygène à haut débit, d'une ventilation non invasive, d'une ventilation mécanique ou d'une oxygénation extracorporelle [ECMO]) ;
- Signe d'un choc (pression artérielle systolique < 90 mm Hg, pression artérielle diastolique < 60 mm Hg ou nécessité de recourir à des vasopresseurs ;

- Dysfonctionnement rénal, hépatique ou neurologique aigu significatif ;
 - Admission en unité de soins intensifs ;
 - Décès.
- a. n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.
 - b. n2 = nombre de participants à risque de présenter le critère d'évaluation.
 - c. L'intervalle de confiance (IC) bilatéral pour l'efficacité du vaccin est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance.
 - d. Efficacité évaluée sur base de l'ensemble de la population d'efficacité disponible (intention de traiter modifiée) ayant reçu la dose 1 comprenant tous les participants randomisés qui avaient reçu au moins 1 dose de vaccin à l'étude.
 - e. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de la dose 1 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
 - f. Efficacité évaluée sur base de la population évaluable pour l'efficacité (7 jours) qui incluait l'ensemble des participants randomisés éligibles ayant reçu toutes les doses du vaccin à l'étude, tels que randomisés dans la fenêtre prédéfinie, et n'ayant pas eu d'autres déviations importantes au protocole selon l'avis du médecin.
 - g. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.

Efficacité et immunogénicité chez les adolescents de 12 à 15 ans – après 2 doses

Lors d'une analyse de l'étude 2 portant sur des adolescents âgés de 12 à 15 ans sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas de COVID-19 n'a été rapporté parmi les 1 005 participants ayant reçu le vaccin alors que 16 cas ont été rapportés parmi les 978 ayant reçu le placebo. L'efficacité vaccinale estimée était de 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 75,3 à 100,0). Parmi les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas n'a été rapporté chez les 1 119 participants vaccinés, tandis que 18 cas ont été rapportés chez 1 110 participants ayant reçu le placebo. Ces données indiquent également une efficacité estimée à 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 78,1 à 100,0).

Dans l'étude 2, une analyse des titres d'anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 a été réalisée 1 mois après la dose 2 dans un sous-groupe de participants randomisés qui n'avaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 2. Les réponses en anticorps neutralisants entre les adolescents âgés de 12 à 15 ans (n = 190) et les participants âgés de 16 à 25 ans (n = 170) ont été comparées.

Le ratio des moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps entre le groupe d'âge des 12 à 15 ans et le groupe d'âge des 16 à 25 ans était de 1,76, avec un IC bilatéral à 95 % de 1,47 à 2,10. Par conséquent, le critère de non-infériorité correspondant à un ratio fixé à 1,5, a été atteint puisque la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le ratio des moyennes géométriques (RMG) était > 0,67.

Immunogénicité chez les participants âgés de 18 ans et plus – après la dose de rappel (troisième dose)

L'efficacité d'une dose de rappel de Comirnaty a été évaluée sur la base des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) contre le SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Dans l'étude 2, les analyses des NT50 1 mois après la dose de rappel comparés aux NT50 mesurés 1 mois après le schéma de primo-vaccination, chez les personnes âgées de 18 à 55 ans qui n'avaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose de rappel, ont montré une non-infériorité aussi bien pour le ratio des moyennes géométriques des titres (RMG) que pour la différence entre les taux de réponse sérologique. La réponse sérologique était établie chez un participant sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 du NT50 par rapport à l'inclusion (avant la primo-vaccination). Ces analyses sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Test de neutralisation du SARS-CoV-2 - NT50 (titre)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – comparaison des MGT et des taux de réponse sérologique entre 1 mois après la dose de rappel et 1 mois après la primo-vaccination – participants âgés de 18 à 55 ans sans signe d'infection jusqu'à 1 mois après la dose de rappel* – population évaluable pour l'immunogénicité de la dose de rappel[‡]

	N	1 mois après la dose de rappel (IC à 95 %)	1 mois après la primo-vaccination (IC à 95 %)	1 mois après la dose de rappel/- 1 mois après la primo-vaccination (IC à 97,5 %)	Critère de non-infériorité rempli (O/N)
Moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (MGT^b)	212 ^a	2 466,0 ^b (2 202,6 ; 2 760,8)	750,6 ^b (656,2 ; 858,6)	3,29 ^c (2,77 ; 3,90)	O ^d
Taux de réponse sérologique (%) pour les titres d'anticorps neutralisants à 50 %[†]	200 ^e	199 ^f 99,5 % (97,2 % ; 100,0 %)	196 ^f 98,0 % (95,0 % ; 99,5 %)	1,5 % ^g (-0,7 % ; 3,7 % ^h)	O ⁱ

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; fixant la protéine N = fixant la nucléoprotéine du SARS-CoV-2 ; TAAN = test d'amplification des acides nucléiques ; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère ; O/N = oui/non.

† Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés à l'aide du test de microneutralisation du virus SARS-CoV-2 mNeonGreen. Le test utilise un virus rapporteur fluorescent dérivé de la souche USA_WA1/2020 et la neutralisation du virus est évaluée sur des monocouches de cellules Vero. Le NT50 de l'échantillon est défini comme la valeur réciproque de la dilution sérique à laquelle 50 % du virus est neutralisé.

* Les participants ne présentant aucune preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 1 mois après l'administration de la dose de rappel de Comirnaty) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N et pas de détection du SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal]) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée jusqu'à 1 mois après la dose de rappel ont été inclus dans l'analyse.

± Tous les participants éligibles ayant reçu 2 doses de Comirnaty conformément à la randomisation initiale, avec administration de la deuxième dose dans les délais prédéfinis (dans les 19 à 42 jours après la première dose), ayant reçu une dose de rappel de Comirnaty, disposant d'au moins 1 résultat de test d'immunogénicité valide et déterminant après la dose de rappel issu d'un prélèvement sanguin réalisé dans les délais appropriés (dans les 28 à 42 jours après la dose de rappel), et n'ayant présenté aucune autre déviation importante au protocole selon l'avis du médecin.

a. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour les deux points de prélèvements prévus dans la fenêtre temporelle définie.

b. Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student). Les résultats de test inférieurs à la LIQ ont été fixés à $0,5 \times \text{LIQ}$.

c. Les RMG et les IC bilatéraux à 97,5 % ont été calculés en exponentialisant les différences moyennes entre les logarithmes du test ainsi que les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student).

d. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 97,5 % pour le RMG est $> 0,67$ et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,80$.

e. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour les tests prévus à l'inclusion, 1 mois après la deuxième dose et 1 mois après la dose de rappel, dans la fenêtre temporelle définie. Ces valeurs sont les dénominateurs utilisés pour le calcul des pourcentages.

f. Nombre de participants présentant une réponse sérologique lors du test indiqué au moment de la dose /du prélèvement indiqué(e). IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.

g. Différence entre les proportions, exprimée en pourcentage (1 mois après la dose de rappel – 1 mois après la deuxième dose).

h. IC bilatéraux de Wald ajustés pour la différence entre les proportions, exprimée en pourcentage.

i. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 97,5 % pour le pourcentage de différence est $> -10 \%$.

Population pédiatrique

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

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

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 des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicologie générale

Des rats exposés au vaccin Comirnaty par voie intramusculaire (3 injections de la dose humaine, à une semaine d'intervalle, conduisant à des niveaux d'exposition plus élevés chez le rat du fait des différences de poids corporel) ont présenté des œdèmes et érythèmes au site d'injection, des augmentations des globules blancs (notamment des basophiles et éosinophiles) caractéristiques d'une réponse inflammatoire, ainsi qu'une vacuolisation des hépatocytes de la région portale sans signe de lésion hépatique associé. Tous les effets ont été réversibles.

Génotoxicité/cancérogénicité

Aucune étude de génotoxicité ou de cancérogénicité n'a été réalisée. Il n'est pas attendu que les composants du vaccin (lipides et ARNm) présentent un potentiel génotoxique.

Toxicité sur la reproduction

La toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement a été évaluée chez le rat dans une étude de toxicologie combinée sur la fertilité et le développement, durant laquelle des rates ont été exposées au vaccin Comirnaty, par voie intramusculaire, avant l'accouplement et durant la gestation (4 injections de la dose humaine induisant des niveaux d'exposition plus élevés chez le rat du fait des différences de poids corporel, s'étalant depuis le jour 21 avant l'accouplement jusqu'au jour 20 de la gestation). Une réponse en anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-CoV-2 était présente avant l'accouplement jusqu'à la fin de l'étude, au jour 21 post-natal, et également chez les fœtus et chez la progéniture au 21^e jour post-natal.

Il n'a pas été observé d'effet lié au vaccin sur la fertilité des femelles, la gestation ou le développement de l'embryon/fœtus ou de la progéniture. Il n'y a pas de donnée disponible concernant le transfert placentaire du vaccin Comirnaty ou son excrétion dans le lait maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate) (ALC-0315)

2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide (ALC-0159)

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

Cholestérol

Chlorure de potassium

Phosphate monopotassique

Chlorure de sodium

Phosphate disodique dihydraté

Saccharose

Eau pour préparations injectables

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

Flacon congelé

9 mois en cas de conservation entre -90 °C et -60 °C.

Au cours des 9 mois de conservation, les flacons non ouverts peuvent être conservés et transportés entre -25 °C et -15 °C pendant une période unique d'un maximum de 2 semaines, puis être replacés à une température de -90 °C à -60 °C.

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 195 flacons de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 3 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Flacon décongelé

1 mois entre 2 °C et 8 °C dans la limite des 9 mois de conservation.

Durant la période de conservation de 1 mois entre 2 °C et 8 °C, il peut être transporté pendant un maximum de 12 heures.

Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 2 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C.

Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

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

Gestion des écarts de température après la sortie du congélateur

Les données de stabilité indiquent que le flacon non ouvert reste stable sur une durée allant jusqu'à :

- 24 heures lorsqu'il est conservé à des températures de -3 °C à 2 °C
- un total de 4 heures lorsqu'il est conservé à des températures de 8 °C à 30 °C ; ce délai inclut les 2 heures indiquées ci-dessus à une température allant jusqu'à 30 °C

Ces informations visent uniquement à orienter les professionnels de santé en cas d'un écart temporaire de température.

Transfert des flacons congelés conservés à ultra-basse température (< -60 °C)

- Les plateaux porte-flacons contenant 195 flacons avec un couvercle fermé peuvent être sortis du congélateur à ultra-basse température (< -60 °C) et rester à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 5 minutes.
- Les plateaux porte-flacons dont le couvercle a été ouvert, ou les plateaux porte-flacons contenant moins de 195 flacons, peuvent être sortis du congélateur à ultra-basse température (< -60 °C) et rester à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 3 minutes.
- Lorsque les plateaux porte-flacons sont remis au congélateur après avoir été exposés à une température allant jusqu'à 25 °C, ils doivent rester au congélateur pendant au moins 2 heures avant de pouvoir en être de nouveau sortis.

Transfert des flacons congelés conservés entre -25 °C et -15 °C

- Les plateaux porte-flacons contenant 195 flacons avec un couvercle fermé peuvent être sortis du congélateur (-25 °C à -15 °C) et rester à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 3 minutes.
- Les plateaux porte-flacons dont le couvercle a été ouvert, ou les plateaux porte-flacons contenant moins de 195 flacons, peuvent être sortis du congélateur (-25 °C à -15 °C) et rester à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 1 minute.

Une fois qu'un flacon est extrait du plateau porte-flacon, il doit être décongelé pour être utilisé.

Médicament dilué

Après dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation, y compris durant le transport, a été démontrée pendant 6 heures entre 2 °C et 30 °C. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de dilution permette d'exclure tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. À défaut d'une utilisation immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Durant la conservation, limiter autant que possible l'exposition à l'éclairage intérieur et éviter toute exposition à la lumière directe du soleil et aux rayons ultraviolets.

Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,45 mL de dispersion à diluer dans un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc synthétique bromobutyle) et d'un couvercle amovible en plastique violet avec opercule en aluminium. Chaque flacon contient 6 doses (voir rubrique 6.6).

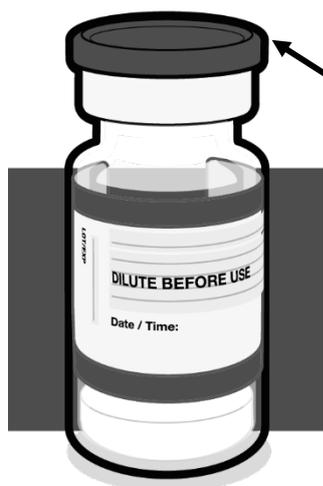
Présentation : 195 flacons

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions de manipulation

Comirnaty doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la solution préparée.

**VÉRIFICATION DE LA DOSE DE COMIRNATY 30 MICROGRAMMES/DOSE
DISPERSION À DILUER POUR SOLUTION INJECTABLE (12 ANS ET PLUS)**



**Couvercle
violet**

- Vérifier que le flacon est muni d'un couvercle en plastique violet.
- Si le flacon est muni d'un couvercle en plastique gris, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion injectable.
- Si le flacon est muni d'un couvercle en plastique orange, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de Comirnaty 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable.

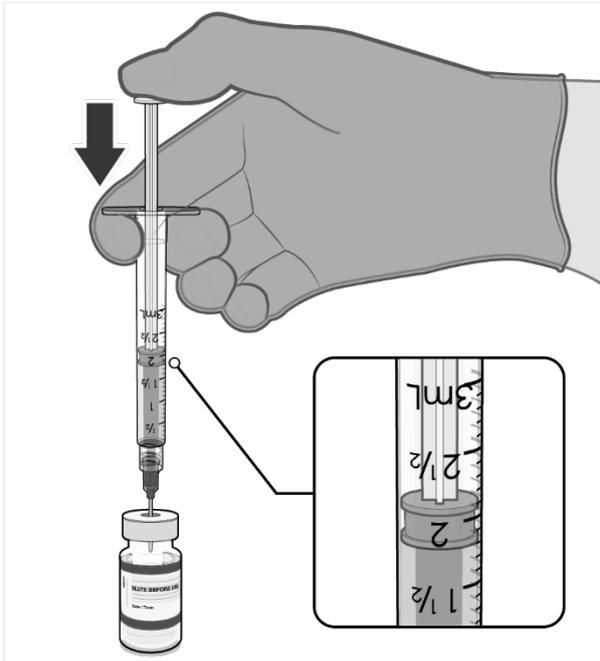
**DECONGELATION AVANT DILUTION DE COMIRNATY 30 MICROGRAMMES/DOSE DISPERSION À
DILUER POUR SOLUTION INJECTABLE (12 ANS ET PLUS)**



**Pas plus de
2 heures à
température
ambiante
(max. 30 °C).**

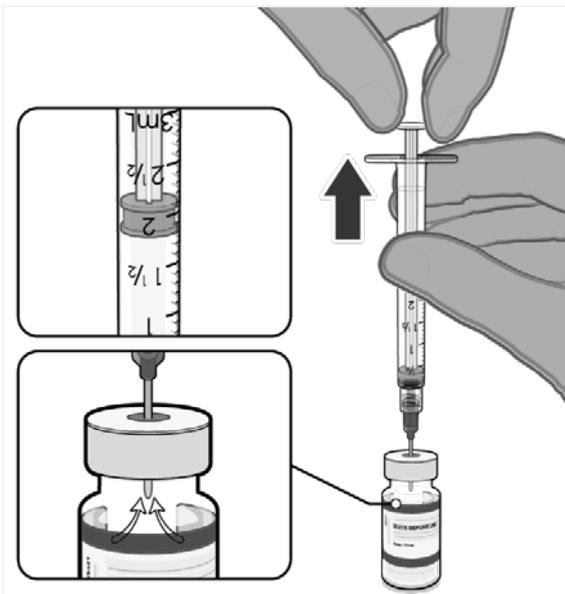
- Le flacon multidose doit être conservé congelé et être décongelé avant dilution. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C ; pour une boîte de 195 flacons, la décongélation pourra prendre 3 heures. Les flacons congelés peuvent également être décongelés à une température allant jusqu'à 30 °C pendant 30 minutes pour une utilisation immédiate.
- Le flacon non ouvert peut être conservé jusqu'à 1 mois entre 2 °C et 8 °C dans la limite des 9 mois de conservation. Durant la période de conservation de 1 mois entre 2 °C et 8 °C, il peut être transporté pendant un maximum de 12 heures.
- Laisser le flacon décongelé atteindre la température ambiante. Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 2 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C. Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.
- Retourner délicatement le flacon à 10 reprises avant dilution. Ne pas secouer.
- Avant dilution, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.

DILUTION DE COMIRNATY 30 MICROGRAMMES/DOSE DISPERSION À DILUER POUR SOLUTION INJECTABLE (12 ANS ET PLUS)



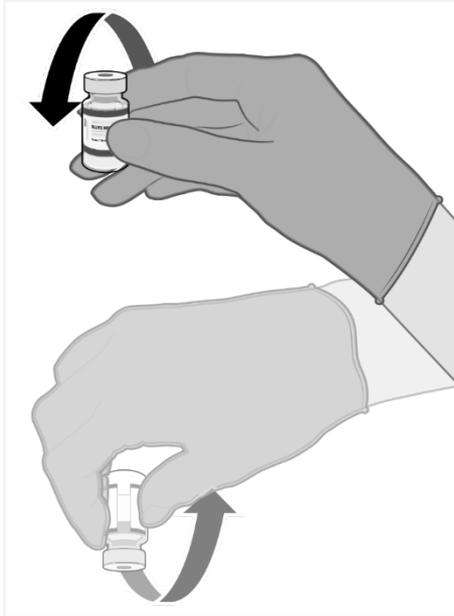
1,8 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %

- Le vaccin décongelé doit être dilué dans son flacon d'origine à l'aide de 1,8 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), en utilisant une aiguille de calibre 21 G (gauge) ou plus fine et en respectant les règles d'asepsie.



Tirer sur le piston pour extraire 1,8 mL d'air du flacon.

- Avant de retirer l'aiguille du bouchon du flacon, équilibrer la pression du flacon en aspirant 1,8 mL d'air dans la seringue de diluant vide.



10 × délicatement

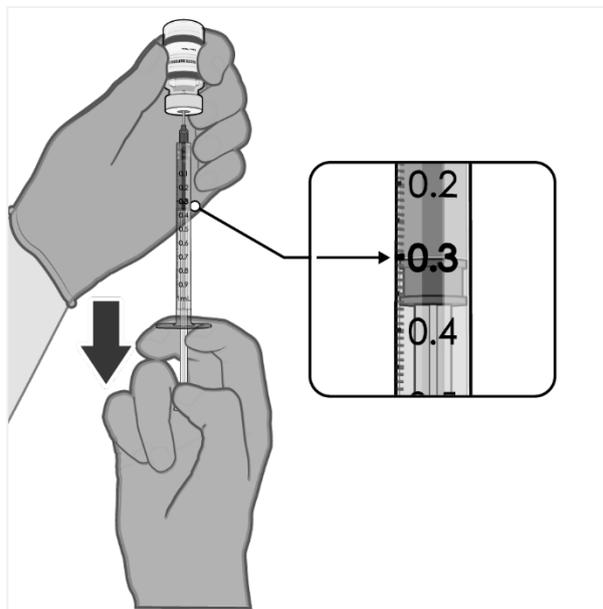
- Retourner délicatement la solution diluée à 10 reprises. Ne pas secouer.
- Le vaccin dilué doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanc cassé, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin dilué si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.



**Inscrire la date et l'heure appropriées.
Utiliser dans les 6 heures après dilution.**

- La date et l'heure de l'expiration de la solution diluée doivent être inscrites sur les flacons dilués.
- Après dilution, le produit doit être conservé entre 2 °C et 30 °C et être utilisé dans les 6 heures, temps de transport inclus.
- Ne pas congeler ni secouer la solution diluée. Si elle est conservée au réfrigérateur, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.

**PRÉPARATION DES DOSES INDIVIDUELLES DE 0,3 mL DE COMIRNATY
30 MICROGRAMMES/DOSE DISPERSION À DILUER POUR SOLUTION INJECTABLE
(12 ANS ET PLUS)**



0,3 mL de vaccin dilué

- Après dilution, le flacon contient 2,25 mL, ce qui permet d'extraire 6 doses de 0,3 mL.
- En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
- Prélever 0,3 mL de Comirnaty.

Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 6 doses d'un flacon unique. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres.

Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction d'une sixième dose d'un flacon unique.

- Chaque dose doit contenir 0,3 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,3 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 6 heures suivant la dilution.

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

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

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

EU/1/20/1528/001

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

Date de première autorisation : 21 décembre 2020

Date du dernier renouvellement : 3 novembre 2021

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 <http://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

Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion injectable
Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le médicament est fourni dans un flacon multidose. Ne pas diluer avant utilisation.

Un flacon (2,25 mL) contient 6 doses de 0,3 mL (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Une dose (0,3 mL) contient 30 microgrammes de tozinaméran, un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

Le tozinaméran est un ARN messenger (ARNm) simple brin à coiffe en 5' produit à l'aide d'une transcription *in vitro* sans cellule à partir des matrices d'ADN correspondantes et codant pour la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion injectable.

Le vaccin est une dispersion congelée de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion injectable est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 12 ans et plus.

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

Comirnaty doit être administré par voie intramusculaire, selon un schéma de primo-vaccination en 2 doses (de 0,3 mL chacune). Il est recommandé d'administrer la seconde dose 3 semaines après la première dose (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Une dose de rappel (troisième dose) de Comirnaty peut être administrée par voie intramusculaire au moins 6 mois après la deuxième dose chez les personnes âgées de 18 ans et plus. La décision quant au délai d'administration d'une troisième dose de Comirnaty et aux personnes concernées par cette troisième dose devra être prise sur la base des données disponibles d'efficacité du vaccin, en tenant compte des données de sécurité limitées (voir rubriques 4.4 et 5.1).

L'interchangeabilité de Comirnaty avec les vaccins contre la COVID-19 des autres fabricants afin de compléter le schéma de primo-vaccination ou pour la dose de rappel (troisième dose) n'a pas été établie. Les personnes ayant reçu une dose de Comirnaty doivent recevoir une seconde dose de Comirnaty afin que le schéma de primo-vaccination soit complet et lors de l'administration de toute dose supplémentaire. Les doses de Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable et de Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion injectable sont considérées comme interchangeables.

Personnes sévèrement immunodéprimées âgées de 12 ans et plus

Une troisième dose peut être administrée au moins 28 jours après la deuxième dose chez les personnes sévèrement immunodéprimées (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Une formulation pédiatrique est disponible pour les enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans). Pour plus de précisions, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de Comirnaty 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable.

Population gériatrique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées de ≥ 65 ans. La sécurité et l'immunogénicité d'une dose de rappel (troisième dose) de Comirnaty chez les personnes âgées de 65 ans et plus sont basées sur les données de sécurité et d'immunogénicité obtenues chez les adultes âgés de 18 à 55 ans.

Mode d'administration

Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion injectable doit être administré par voie intramusculaire (voir rubrique 6.6). Ne pas diluer avant utilisation.

Les flacons de Comirnaty contiennent 6 doses de 0,3 mL de vaccin. Pour extraire 6 doses d'un flacon unique, des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres. Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction d'une sixième dose d'un flacon unique. Indépendamment du type de seringue et d'aiguille :

- Chaque dose doit contenir 0,3 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,3 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Ne pas regrouper les résidus de solution provenant de plusieurs flacons.

Le vaccin doit être administré de préférence dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

Ne pas injecter le vaccin par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

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

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

Recommandations générales

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés. Il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné en cas de survenue d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Il est recommandé de surveiller attentivement les sujets vaccinés pendant au moins 15 minutes après la vaccination. La seconde dose du vaccin ne doit pas être administrée chez les personnes ayant présenté une réaction anaphylactique après la première dose de Comirnaty.

Myocardite et péricardite

Il existe un risque accru de myocardite et de péricardite après vaccination par Comirnaty. 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 après la seconde vaccination, et plus souvent chez des hommes plus jeunes (voir rubrique 4.8). Les données disponibles suggèrent que l'évolution des cas de myocardite et de péricardite après vaccination n'est pas différente de l'évolution des myocardites et péricardites en général.

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de myocardite et de péricardite. Les sujets vaccinés (parents ou aidants inclus) 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 consulter des conseils et/ou des spécialistes pour diagnostiquer et traiter cette affection.

Le risque de myocardite après une troisième dose de Comirnaty n'a pas encore été caractérisé.

Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, dont des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress (sensation vertigineuse, palpitations, augmentation de la fréquence cardiaque, modifications de la pression artérielle, sensations de picotements et transpiration, par exemple) peuvent survenir lors l'acte vaccinal. Les réactions liées au stress sont transitoires et disparaissent spontanément. Les personnes doivent être informées qu'elles doivent consulter le médecin vaccinateur si elles développent de tels symptômes. Il est important que des précautions soient prises afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Affections concomitantes

La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une affection fébrile sévère aiguë 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 intramusculaires, le vaccin devra être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombopénie ou tout autre trouble de la coagulation (hémophilie, par exemple) car un saignement ou une ecchymose peut survenir après administration intramusculaire chez ces personnes.

Personnes immunodéprimées

L'efficacité et la sécurité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les sujets immunodéprimés, y compris ceux recevant un traitement immunosuppresseur. L'efficacité de Comirnaty peut être diminuée chez les sujets immunodéprimés.

La recommandation d'envisager une troisième dose chez les personnes sévèrement immunodéprimées est basée sur des données sérologiques limitées issues d'une série de cas décrite dans la littérature concernant la prise en charge clinique des patients présentant une immunodépression iatrogène à la suite d'une transplantation d'organe solide (voir rubrique 4.2).

Durée de protection

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

Limites de l'efficacité du vaccin

Comme avec tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées par Comirnaty ne soient pas toutes protégées. Un délai de 7 jours après la seconde dose du vaccin peut être nécessaire avant que les personnes vaccinées soient protégées de façon optimale.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante de Comirnaty avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Comirnaty chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la mise bas ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). L'utilisation de Comirnaty chez la femme enceinte doit être envisagée seulement si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si Comirnaty est excrété dans le lait maternel.

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

Comirnaty n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains des effets indésirables mentionnés dans la rubrique 4.8 peuvent altérer temporairement l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Comirnaty a été évaluée chez les personnes âgées de 12 ans et plus ayant participé à 2 études cliniques qui ont inclus 23 205 participants (dont 22 074 participants âgés de 16 ans et plus et 1 131 adolescents âgés de 12 à 15 ans) ayant reçu au moins une dose de Comirnaty.

Le profil de sécurité global de Comirnaty chez les adolescents de 12 à 15 ans a été similaire à celui observé chez les participants âgés de 16 ans et plus.

Par ailleurs, 306 participants à l'actuelle phase 3 âgés de 18 à 55 ans ont reçu une dose de rappel (troisième dose) de Comirnaty 6 mois environ après la deuxième dose. Le profil de sécurité global de la dose de rappel (troisième dose) a été similaire à celui observé après les 2 premières doses.

Participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

Durant l'étude 2, un total de 22 026 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu au moins 1 dose de Comirnaty et un total de 22 021 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu un placebo (dont 138 et 145 adolescents de 16 ou 17 ans, dans les groupes vaccin et placebo respectivement). Un total de 20 519 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu 2 doses de Comirnaty.

Au moment de l'analyse de l'étude 2, à la date du 13 mars 2021 où les données ont cessé d'être prises en compte concernant les participants suivis en double aveugle, contrôlés contre placebo jusqu'à la date de levée de l'aveugle, un total de 25 651 (58,2 %) participants (13 031 vaccinés par Comirnaty et 12 620 ayant reçu le placebo) âgés de 16 ans et plus ont été suivis pendant ≥ 4 mois après la seconde dose. Parmi ces derniers, un total de 15 111 participants (7 704 vaccinés par Comirnaty et 7 407 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 16 à 55 ans et un total de 10 540 (5 327 vaccinés par Comirnaty et 5 213 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 56 ans et plus.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 16 ans et plus ayant reçu 2 doses, étaient une douleur au site d'injection (> 80 %), une fatigue (> 60 %), des céphalées (> 50 %), des myalgies (> 40 %) et des frissons (> 30 %), des arthralgies (> 20 %), une fièvre et un gonflement au site d'injection (> 10 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère ou modérée et se sont résolus en quelques jours après la vaccination. Une moindre fréquence de la réactogénicité a été observée chez les sujets les plus âgés.

Le profil de sécurité chez les 545 participants âgés de 16 ans et plus ayant reçu Comirnaty et séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion était identique à celui observé dans le reste de la population.

Adolescents âgés de 12 à 15 ans – après 2 doses

Dans une analyse de l'étude 2, basée sur les données collectées jusqu'à la date limite du 13 mars 2021, 2 260 adolescents (1 131 vaccinés par Comirnaty et 1 129 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 12 à 15 ans. Parmi ces derniers, 1 308 adolescents (660 vaccinés par Comirnaty et 648 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant au moins 2 mois après avoir reçu la seconde dose de Comirnaty. L'évaluation de la sécurité dans l'étude 2 se poursuit.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les adolescents de 12 à 15 ans ayant reçu 2 doses, étaient une douleur au site d'injection (> 90 %), une fatigue et des céphalées (> 70 %), des myalgies et des frissons (> 40 %), des arthralgies et une fièvre (> 20 %).

Participants âgés de 18 ans et plus – après la dose de rappel (troisième dose)

Un sous-groupe des participants de l'étude 2 de phase 2/3, constitué de 306 adultes âgés de 18 à 55 ans ayant reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination par Comirnaty, a reçu une dose de rappel (troisième dose) de Comirnaty 6 mois environ (intervalle : 4,8 à 8,0 mois) après la deuxième dose.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 18 à 55 ans, étaient une douleur au site d'injection (> 80 %), une fatigue (> 60 %), des céphalées (> 40 %), des myalgies (> 30 %), des frissons et des arthralgies (> 20 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables observés dans les études cliniques et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les personnes âgées de 12 ans et plus.

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont présentés ci-dessous par catégories

de fréquence, définies comme suit :

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).

Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours des essais cliniques de Comirnaty et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les personnes âgées de 12 ans et plus

Classe de système d'organes	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)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Lymphadénopathie ^a			
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité (par exemple : rash, prurit, urticaire ^b , angio-œdème ^b)			Anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Diminution de l'appétit			
Affections psychiatriques			Insomnies			
Affections du système nerveux	Céphalées		Léthargie	Paralysie faciale périphérique aiguë ^c		
Affections cardiaques					Myocardite ^d ; Péricardite ^d	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ^d	Nausées ; vomissements ^d				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Hyperhydrose, Sueurs nocturnes			Érythème polymorphe ^d
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies ; myalgies		Douleur dans les extrémités ^e			

Classe de système d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection ; fatigue ; frissons ; fièvre ^f ; gonflement au site d'injection	Rougeur au site d'injection	Asthénie ; Malaise ; prurit au site d'injection			Gonflement étendu d'un membre vacciné ^d ; gonflement du visage ^g

- a. Une fréquence plus élevée de la lymphadénopathie (5,2 % contre 0,4 %) a été observée chez les participants recevant une dose de rappel (troisième dose) par comparaison avec les participants ayant reçu les 2 premières doses.
- b. La fréquence dans laquelle l'urticaire et l'angio-œdème ont été classés est « rare ».
- c. Sur la période de suivi de la sécurité de l'essai clinique jusqu'au 14 novembre 2020, une paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) a été rapportée chez quatre participants dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19. La paralysie faciale est apparue le jour 37 après la première dose (ce participant n'a pas reçu la dose 2) et les jours 3, 9 et 48 après la dose 2. Aucun cas de paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) n'a été rapporté dans le groupe placebo.
- d. Effets indésirables identifiés après l'autorisation.
- e. Fait référence au bras dans lequel le vaccin a été administré.
- f. Une fréquence plus élevée de la fièvre a été observée après la seconde dose par comparaison avec la première dose.
- g. Des cas de gonflement du visage chez les personnes vaccinées ayant reçu des injections de produits de comblement dermique ont été signalés lors de la phase post-commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Myocardite

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

L'excès de risque chez les hommes plus jeunes après la seconde dose de Comirnaty 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 0,265 (IC à 95 %: 0,255 - 0,275) 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 0,57 (IC à 95 % 0,39 - 0,75) cas supplémentaire de myocardite 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](#), en précisant le numéro de lot, s'il est disponible.

4.9 Surdosage

Des données concernant le surdosage sont disponibles, 52 participants inclus dans l'essai clinique ayant reçu 58 microgrammes de Comirnaty en raison d'une erreur de dilution. Ces participants vaccinés n'ont pas signalé d'augmentation de la réactogénicité ou des effets indésirables.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccins, autres vaccins viraux, Code ATC : J07BX03

Mécanisme d'action

L'ARN messager à nucléoside modifié contenu dans Comirnaty (tozinaméran) est formulé dans des nanoparticules lipidiques, permettant de délivrer l'ARN non répliatif dans les cellules-hôtes et l'expression directe et transitoire de l'antigène S du SARS-CoV-2. L'ARNm code pour la protéine S de pleine longueur, à ancrage membranaire, avec deux mutations ponctuelles au sein de l'hélice centrale. La mutation de ces deux acides aminés en proline permet de stabiliser la protéine S dans sa conformation de préfusion pour une meilleure antigénicité.

Le vaccin induit à la fois la production d'anticorps neutralisants et une immunité cellulaire en réponse à l'antigène Spike (S), pouvant contribuer à la protection contre la COVID-19.

Efficacité

L'étude 2 est une étude d'efficacité, de sélection du candidat vaccin et de recherche de dose avec observateur en aveugle, multicentrique, internationale, de phase 1/2/3, randomisée, contrôlée contre placebo, menée chez des participants âgés de 12 ans et plus. La randomisation a été stratifiée par groupe d'âge : 12 à 15 ans, 16 à 55 ans ou 56 ans et plus, avec un minimum de 40 % de participants dans le groupe des ≥ 56 ans. Les sujets qui étaient immunodéprimés et ceux pour lesquels un diagnostic clinique ou microbiologique de COVID-19 avait été précédemment établi ont été exclus de l'étude. Les participants présentant une affection préexistante stable, c'est-à-dire ne nécessitant pas de modification significative du traitement ou une hospitalisation pour cause d'aggravation de la maladie dans les 6 semaines précédant le recrutement, ont été inclus, de même que les participants présentant une infection connue et stable par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite C (VHC) ou le virus de l'hépatite B (VHB).

Efficacité chez les participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

Dans la partie de phase 2/3 de l'étude 2, basée sur les données collectées jusqu'au 14 novembre 2020, environ 44 000 participants ont été randomisés de façon égale, afin de recevoir 2 doses de vaccin à ARNm contre la COVID-19 ou de placebo. Les analyses de l'efficacité ont inclus les participants ayant reçu leur seconde dose dans les 19 à 42 jours suivant la première dose. La majorité des participants vaccinés (93,1 %) ont reçu la seconde dose 19 à 23 jours après la première dose. Le suivi des participants est prévu sur une durée allant jusqu'à 24 mois après la dose 2, afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du vaccin contre la COVID-19. Dans l'étude clinique, pour l'administration d'un vaccin contre la grippe, il a été demandé aux participants de respecter un intervalle de 14 jours minimum avant ou après l'administration du placebo ou du vaccin à ARNm contre la COVID-19. Dans l'étude clinique, les participants ne devaient pas recevoir de produits sanguins/plasmatiques ou d'immunoglobulines dans un intervalle minimum de 60 jours avant ou après l'administration du placebo ou du vaccin à ARNm contre la COVID-19 et ce jusqu'à la fin de l'étude.

La population pour l'analyse du critère d'évaluation primaire de l'efficacité comprenait 36 621 participants âgés de 12 ans et plus (18 242 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et 18 379 dans le groupe placebo) sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 7 jours après la seconde dose. Par ailleurs, 134 participants étaient âgés de 16 ou 17 ans (66 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et 68 dans le groupe placebo) et 1 616 participants étaient âgés de 75 ans et plus (804 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et 812 dans le groupe placebo).

Au moment de l'analyse du critère primaire d'efficacité, les participants ont été suivis afin de surveiller l'apparition d'une COVID-19 symptomatique sur une durée totale de 2 214 personne-années pour le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et de 2 222 personne-années pour le groupe placebo.

Aucune différence clinique significative n'a été observée pour l'efficacité globale du vaccin chez les participants à risque d'évolution sévère de la COVID-19, notamment ceux présentant 1 ou plusieurs comorbidités augmentant le risque de COVID-19 sévère (par exemple, asthme, indice de masse corporelle [IMC] ≥ 30 kg/m², pneumopathie chronique, diabète, hypertension).

Les informations sur l'efficacité du vaccin sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, par sous-groupe d'âge – participants sans infection antérieure avant le délai de 7 jours après la dose 2 – population évaluable pour l'efficacité (7 jours)

Premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2 chez les participants sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2*			
Sous-groupe	Vaccin à ARNm contre la COVID-19 N^a = 18 198 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d)	Efficacité du vaccin % (IC à 95 %)^e
Ensemble des participants	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0 ; 97,9)
16 à 64 ans	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6 ; 98,1)
65 ans et plus	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7 ; 99,9)
65 à 74 ans	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1 ; 99,8)
75 ans et plus	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1 ; 100,0)

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une COVID-19 [* Définition des cas (présence d'au moins 1 symptôme parmi les suivants) : fièvre, toux nouvellement apparue ou amplifiée, essoufflement nouvellement apparu ou amplifié, frissons, douleurs musculaires nouvellement apparues ou amplifiées, perte du goût ou de l'odorat nouvellement apparue, maux de gorge, diarrhée ou vomissements.]

* Les participants ne présentant aucun critère sérologique ou virologique (avant le délai de 7 jours après avoir reçu la dernière dose) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.

- N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.
- Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.

- d. n_2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.
- e. L'intervalle de confiance (IC) bilatéral pour l'efficacité du vaccin est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance. IC non ajusté pour tenir compte de la multiplicité.

L'efficacité du vaccin à ARNm contre la COVID-19 pour prévenir le premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, comparativement au placebo, a été de 94,6 % (intervalle de confiance à 95 % de 89,6 % à 97,6 %) chez les participants âgés de 16 ans et plus avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2.

Par ailleurs, les analyses par sous-groupes du critère primaire d'efficacité ont montré des valeurs estimées d'efficacité similaires de l'efficacité en fonction du sexe, du groupe ethnique, ainsi que chez les participants présentant des comorbidités associées à un risque élevé de COVID-19 sévère.

Des analyses actualisées de l'efficacité ont été réalisées avec des cas confirmés de COVID-19 supplémentaires qui se sont ajoutés pendant le suivi en aveugle contrôlé par placebo, ce qui représente jusqu'à 6 mois après la dose 2 dans la population de l'étude.

Les informations actualisées sur l'efficacité vaccinale sont présentées au Tableau 3.

Tableau 3 : Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, par sous-groupe d'âge – participants sans signe d'infection antérieure par le SARS-CoV-2* avant le délai de 7 jours après la dose 2 – population évaluable pour l'efficacité (7 jours) pendant la période de suivi contrôlée par placebo

Sous-groupe	Vaccin à ARNm contre la COVID-19 N^a = 20 998 Cas n¹^b Durée de surveillance^c (n²^d)	Placebo N^a = 21 096 Cas n¹^b Durée de surveillance^c (n²^d)	Efficacité du vaccin % (IC à 95 %^e)
Ensemble des participants ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0 ; 93,2)
16 à 64 ans	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9 ; 92,7)
65 ans et plus	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3 ; 97,8)
65 à 74 ans	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6 ; 97,9)
75 ans et plus	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9 ; 99,9)

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une COVID-19 (symptômes incluant : fièvre ; toux nouvellement apparue ou amplifiée ; essoufflement nouvellement apparu ou amplifié ; frissons ; douleurs musculaires nouvellement apparues ou amplifiées ; perte du goût ou de l'odorat nouvellement apparue ; maux de gorge ; diarrhée ; vomissements).

* Les participants ne présentant aucun critère d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.

- a. N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- b. n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.
- c. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- d. n_2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.
- e. L'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % pour l'efficacité du vaccin est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance.

- f. Comprenant des cas confirmés de participants âgés de 12 à 15 ans : 0 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 ; 16 dans le groupe placebo.

Dans l'analyse actualisée de l'efficacité, l'efficacité du vaccin à ARNm contre la COVID-19 pour prévenir le premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, comparativement au placebo, a été de 91,1 % (intervalle de confiance à 95 % de 88,8 % à 93,0 %) chez les participants faisant partie de la population d'efficacité évaluable avec ou sans signe d'infection antérieure par le SARS-CoV-2.

Par ailleurs, les analyses par sous-groupes de l'efficacité ont montré des valeurs estimées d'efficacité similaires en fonction du sexe, du groupe ethnique, de la géographie ainsi que chez les participants présentant des comorbidités et une obésité associées à un risque élevé de COVID-19 sévère

Efficacité contre la COVID-19 sévère

Des analyses actualisées des critères d'évaluation secondaires d'efficacité ont étayé le bénéfice du vaccin à ARNm contre la COVID-19 dans la prévention de la COVID-19.

Au 13 mars 2021, l'efficacité du vaccin contre la COVID-19 sévère est présentée uniquement pour les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 (Tableau 4), car le nombre de cas de COVID-19 chez les participants sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 était le même que celui des participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 dans le groupe ayant reçu le vaccin à ARNm contre la COVID-19 et dans le groupe ayant reçu le placebo.

Tableau 4 : Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 sévère chez des participants avec ou sans infection antérieure selon la FDA (Food and Drug Administration)* après la dose 1 ou à partir de 7 jours après la dose 2 pendant le suivi contrôlé par placebo

	Vaccin à ARNm contre la COVID-19	Placebo	Efficacité du vaccin %
	Cas n1^a	Cas n1^a	
	Durée de surveillance (n2^b)	Durée de surveillance (n2^b)	(IC à 95 %^c)
Après la dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3 ; 99,9)
7 jours après la dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9 ; 99,9)

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une COVID-19 (symptômes incluant : fièvre ; toux nouvellement apparue ou amplifiée ; essoufflement nouvellement apparu ou amplifié ; frissons ; douleurs musculaires nouvellement apparues ou amplifiées ; perte du goût ou de l'odorat nouvellement apparue ; maux de gorge ; diarrhée ; vomissements.)

* La COVID-19 sévère, comme définie par la FDA, est une COVID-19 confirmée et la présence d'au moins un des symptômes suivants :

- Signes cliniques au repos indiquant une maladie systémique sévère (rythme respiratoire ≥ 30 respirations par minute, rythme cardiaque ≥ 125 battements par minute, saturation en oxygène ≤ 93 % dans l'air ambiant de la pièce au niveau de la mer, ou rapport de la pression partielle de l'oxygène artérielle sur la fraction d'oxygène inspiré < 300 mm HG) ;
- Insuffisance respiratoire (définie comme étant la nécessité d'oxygène à haut débit, d'une ventilation non invasive, d'une ventilation mécanique ou d'une oxygénation extracorporelle [ECMO]) ;
- Signe d'un choc (pression artérielle systolique < 90 mm Hg, pression artérielle diastolique < 60 mm Hg ou nécessité de recourir à des vasopresseurs ;
- Dysfonctionnement rénal, hépatique ou neurologique aigu significatif ;
- Admission en unité de soins intensifs ;
- Décès.

a. n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.

b. n2 = nombre de participants à risque de présenter le critère d'évaluation.

c. L'intervalle de confiance (IC) bilatéral pour l'efficacité du vaccin est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance.

- d. Efficacité évaluée sur base de l'ensemble de la population d'efficacité disponible (intention de traiter modifiée) ayant reçu la dose 1 comprenant tous les participants randomisés qui avaient reçu au moins 1 dose de vaccin à l'étude.
- e. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de la dose 1 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- f. Efficacité évaluée sur base de la population évaluable pour l'efficacité (7 jours) qui incluait l'ensemble des participants randomisés éligibles ayant reçu toutes les doses du vaccin à l'étude, tels que randomisés dans la fenêtre prédéfinie, et n'ayant pas eu d'autres déviations importantes au protocole selon l'avis du médecin.
- g. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.

Efficacité et immunogénicité chez les adolescents de 12 à 15 ans – après 2 doses

Lors d'une analyse de l'étude 2 portant sur des adolescents âgés de 12 à 15 ans sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas de COVID-19 n'a été rapporté parmi les 1 005 participants ayant reçu le vaccin alors que 16 cas ont été rapportés parmi les 978 ayant reçu le placebo. L'efficacité vaccinale estimée était de 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 75,3 à 100,0). Parmi les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas n'a été rapporté chez les 1 119 participants vaccinés, tandis que 18 cas ont été rapportés chez 1 110 participants ayant reçu le placebo. Ces données indiquent également une efficacité estimée à 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 78,1 à 100,0).

Dans l'étude 2, une analyse des titres d'anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 a été réalisée 1 mois après la dose 2 dans un sous-groupe de participants randomisés qui n'avaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 2. Les réponses en anticorps neutralisants entre les adolescents âgés de 12 à 15 ans (n = 190) et les participants âgés de 16 à 25 ans (n = 170) ont été comparées.

Le ratio des moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps entre le groupe d'âge des 12 à 15 ans et le groupe d'âge des 16 à 25 ans était de 1,76, avec un IC bilatéral à 95 % de 1,47 à 2,10. Par conséquent, le critère de non-infériorité correspondant à un ratio fixé à 1,5, a été atteint puisque la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le ratio des moyennes géométriques (RMG) était > 0,67.

Immunogénicité chez les participants âgés de 18 ans et plus – après la dose de rappel (troisième dose)
L'efficacité d'une dose de rappel de Comirnaty a été évaluée sur la base des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) contre le SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Dans l'étude 2, les analyses des NT50 1 mois après la dose de rappel comparés aux NT50 mesurés 1 mois après le schéma de primo-vaccination, chez les personnes âgées de 18 à 55 ans qui n'avaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose de rappel, ont montré une non-infériorité aussi bien pour le ratio des moyennes géométriques des titres (RMG) que pour la différence entre les taux de réponse sérologique. La réponse sérologique était établie chez un participant sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 du NT50 par rapport à l'inclusion (avant la primo-vaccination). Ces analyses sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Test de neutralisation du SARS-CoV-2 - NT50 (titre)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – comparaison des MGT et des taux de réponse sérologique entre 1 mois après la dose de rappel et 1 mois après la primo-vaccination – participants âgés de 18 à 55 ans sans signe d'infection jusqu'à 1 mois après la dose de rappel* – population évaluable pour l'immunogénicité de la dose de rappel[‡]

	n	1 mois après la dose de rappel (IC à 95 %)	1 mois après la primo-vaccination (IC à 95 %)	1 mois après la dose de rappel/- 1 mois après la primo-vaccination (IC à 97,5 %)	Critère de non-infériorité rempli (O/N)
Moyenne géométrique des	212 ^a	2 466,0 ^b (2 202,6 ; 2 760,8)	750,6 ^b	3,29 ^c (2,77 ; 3,90)	O ^d

titres d'anticorps neutralisants à 50 % (MGT^b)			(656,2 ; 858,6)		
Taux de réponse sérologique (%) pour les titres d'anticorps neutralisants à 50 %[†]	200 ^e	199 ^f 99,5 % (97,2 % ; 100,0 %)	196 ^f 98,0 % (95,0 % ; 99,5 %)	1,5 % ^g (-0,7 % ; 3,7 % ^h)	O ⁱ

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; fixant la protéine N = fixant la nucléoprotéine du SARS-CoV-2 ; TAAN = test d'amplification des acides nucléiques ; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère ; O/N = oui/non.

- † Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés à l'aide du test de microneutralisation du virus SARS-CoV-2 mNeonGreen. Le test utilise un virus rapporteur fluorescent dérivé de la souche USA_WA1/2020 et la neutralisation du virus est évaluée sur des monocouches de cellules Vero. Le NT50 de l'échantillon est défini comme la valeur réciproque de la dilution sérique à laquelle 50 % du virus est neutralisé.
- * Les participants ne présentant aucune preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 1 mois après l'administration de la dose de rappel de Comirnaty) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N et pas de détection du SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal]) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée jusqu'à 1 mois après la dose de rappel ont été inclus dans l'analyse.
- ± Tous les participants éligibles ayant reçu 2 doses de Comirnaty conformément à la randomisation initiale, avec administration de la deuxième dose dans les délais prédéfinis (dans les 19 à 42 jours après la première dose), ayant reçu une dose de rappel de Comirnaty, disposant d'au moins 1 résultat de test d'immunogénicité valide et déterminant après la dose de rappel issu d'un prélèvement sanguin réalisé dans les délais appropriés (dans les 28 à 42 jours après la dose de rappel), et n'ayant présenté aucune autre déviation importante au protocole selon l'avis du médecin.
- a. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour les deux points de prélèvements prévus dans la fenêtre temporelle définie.
- b. Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentiant le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student). Les résultats de test inférieurs à la LIQ ont été fixés à $0,5 \times \text{LIQ}$.
- c. Les RMG et les IC bilatéraux à 97,5 % ont été calculés en exponentiant les différences moyennes entre les logarithmes du test ainsi que les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student).
- d. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 97,5 % pour le RMG est $> 0,67$ et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,80$.
- e. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour les tests prévus à l'inclusion, 1 mois après la deuxième dose et 1 mois après la dose de rappel, dans la fenêtre temporelle définie. Ces valeurs sont les dénominateurs utilisés pour le calcul des pourcentages.
- f. Nombre de participants présentant une réponse sérologique lors du test indiqué au moment de la dose /du prélèvement indiqué(e). IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- g. Différence entre les proportions, exprimée en pourcentage (1 mois après la dose de rappel – 1 mois après la deuxième dose).
- h. IC bilatéraux de Wald ajustés pour la différence entre les proportions, exprimée en pourcentage.
- i. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 97,5 % pour le pourcentage de différence est $> -10 \%$.

Population pédiatrique

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

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

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 des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicologie générale

Des rats exposés au vaccin Comirnaty par voie intramusculaire (3 injections de la dose humaine, à une semaine d'intervalle, conduisant à des niveaux d'exposition plus élevés chez le rat du fait des différences de poids corporel) ont présenté des œdèmes et érythèmes au site d'injection, des augmentations des globules blancs (notamment des basophiles et éosinophiles) caractéristiques d'une réponse inflammatoire, ainsi qu'une vacuolisation des hépatocytes de la région portale sans signe de lésion hépatique associé. Tous les effets ont été réversibles.

Génotoxicité/cancérogénicité

Aucune étude de génotoxicité ou de cancérogénicité n'a été réalisée. Il n'est pas attendu que les composants du vaccin (lipides et ARNm) présentent un potentiel génotoxique.

Toxicité sur la reproduction

La toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement a été évaluée chez le rat dans une étude de toxicologie combinée sur la fertilité et le développement, durant laquelle des rates ont été exposées au vaccin Comirnaty, par voie intramusculaire, avant l'accouplement et durant la gestation (4 injections de la dose humaine induisant des niveaux d'exposition plus élevés chez le rat du fait des différences de poids corporel, s'étalant depuis le jour 21 avant l'accouplement jusqu'au jour 20 de la gestation). Une réponse en anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-CoV-2 était présente avant l'accouplement jusqu'à la fin de l'étude, au jour 21 post-natal, et également chez les fœtus et chez la progéniture au 21^e jour post-natal.

Il n'a pas été observé d'effet lié au vaccin sur la fertilité des femelles, la gestation ou le développement de l'embryon/fœtus ou de la progéniture. Il n'y a pas de donnée disponible concernant le transfert placentaire du vaccin Comirnaty ou son excrétion dans le lait maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate) (ALC-0315)

2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide (ALC-0159)

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

Cholestérol

Trométamol

Chlorhydrate de trométamol

Saccharose

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

Flacon congelé

9 mois en cas de conservation entre -90 °C et -60 °C.

Le vaccin peut être reçu congelé entre -90 °C et -60 °C ou entre -25 °C et -15 °C. Lors de sa réception, le vaccin congelé peut être conservé entre -90 °C et -60 °C ou entre 2 °C et 8 °C.

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 6 heures ou les flacons peuvent être conservés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Flacon décongelé

Peut être conservé et transporté pendant 10 semaines entre 2 °C et 8 °C dans la limite des 9 mois de conservation.

- Lorsque le produit est placé à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservé, la nouvelle date de péremption doit être notée sur l'emballage extérieur et le vaccin doit être utilisé avant cette nouvelle date de péremption ou être éliminé. L'ancienne date de péremption doit être barrée.
- Si le vaccin est reçu à une température de 2 °C à 8 °C, il doit être conservé entre 2 °C et 8 °C. Vérifier que la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur a bien été mise à jour pour tenir compte de la nouvelle date de péremption correspondant à la conservation au réfrigérateur et que l'ancienne date de péremption a bien été barrée.

Avant utilisation, les flacons non ouverts peuvent être conservés pendant un maximum de 12 heures entre 8 °C et 30 °C.

Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

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

Gestion des écarts de température pendant la conservation au réfrigérateur :

- Les données de stabilité indiquent que le flacon non ouvert reste stable sur une durée allant jusqu'à 10 semaines lorsqu'il est conservé à des températures de -2 °C à 2 °C, dans la limite des 10 semaines de conservation entre 2 °C et 8 °C.
- Les données de stabilité indiquent que le flacon peut être conservé pendant un maximum de 24 heures à des températures de 8 °C à 30 °C, dont un maximum de 12 heures après la première ponction.

Ces informations visent uniquement à orienter les professionnels de santé en cas d'un écart temporaire de température.

Flacon ouvert

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 12 heures entre 2 °C et 30 °C. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture permette d'exclure tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. À défaut d'une utilisation immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.

À conserver dans l’emballage d’origine, à l’abri de la lumière.
Durant la conservation, limiter autant que possible l’exposition à l’éclairage intérieur et éviter toute exposition à la lumière directe du soleil et aux rayons ultraviolets.

Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation et première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

2,25 mL de solution dans un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) muni d’un bouchon (caoutchouc synthétique bromobutyle) et d’un couvercle gris amovible en plastique avec opercule en aluminium. Chaque flacon contient 6 doses (voir rubrique 6.6).

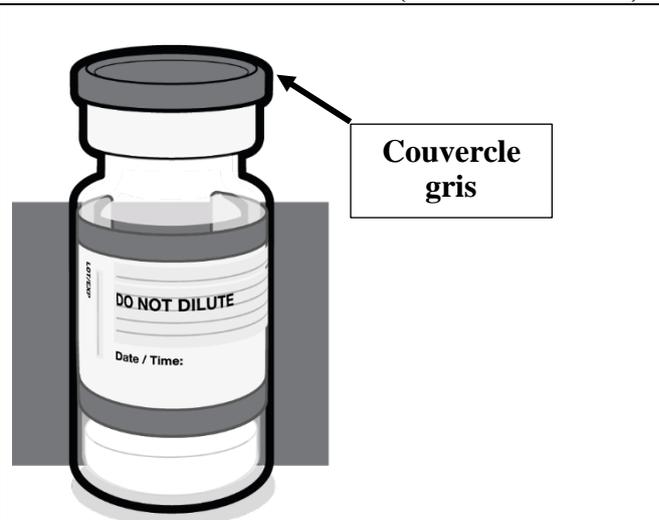
Présentations : 195 flacons ou 10 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

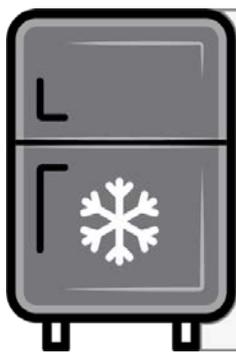
6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation

Instructions de manipulation

Comirnaty doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d’asepsie pour préserver la stérilité de la solution préparée.

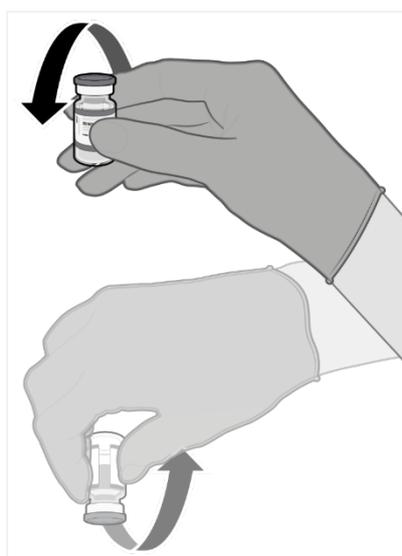
VÉRIFICATION DE LA DOSE DE COMIRNATY 30 MICROGRAMMES/DOSE DISPERSION INJECTABLE (12 ANS ET PLUS)	
	<ul style="list-style-type: none">• Vérifier que le flacon est muni d’un couvercle en plastique gris.• Si le flacon est muni d’un couvercle en plastique violet, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable.• Si le flacon est muni d’un couvercle en plastique orange, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de Comirnaty 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable.

**MANIPULATION AVANT UTILISATION DE COMIRNATY
30 MICROGRAMMES/DOSE DISPERSION INJECTABLE (12 ANS ET PLUS)**



À conserver pendant un maximum de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C ; actualiser la date de péremption sur l'emballage

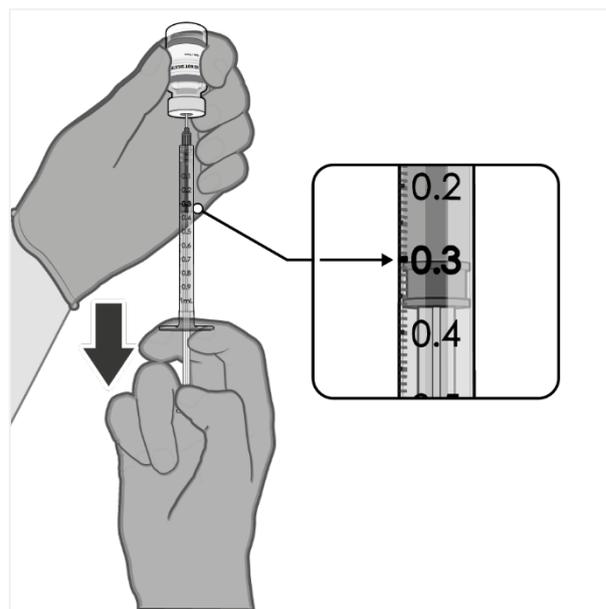
- Si le flacon multidose est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C ; pour une boîte de 10 flacons, la décongélation pourra prendre 6 heures. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
- Lorsque les flacons sont placés à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservés, la date de péremption doit être actualisée sur l'emballage.
- Les flacons non ouverts peuvent être conservés pendant un maximum de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C, dans la limite des 9 mois de conservation.
- Les flacons congelés peuvent également être décongelés individuellement à une température allant jusqu'à 30 °C pendant 30 minutes.
- Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 12 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C. Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.



10 × délicatement

- Mélanger délicatement en retournant les flacons à 10 reprises avant utilisation. Ne pas secouer.
- Avant le mélange, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Après le mélange, le vaccin doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.

**PRÉPARATION DES DOSES INDIVIDUELLES DE 0,3 mL DE COMIRNATY
30 MICROGRAMMES/DOSE DISPERSION INJECTABLE (12 ANS ET PLUS)**



0,3 mL de vaccin

- En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
- Prélever 0,3 mL de Comirnaty.

Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 6 doses d'un flacon unique. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres.

Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction d'une sixième dose d'un flacon unique.

- Chaque dose doit contenir 0,3 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,3 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la première ponction. Noter la date/l'heure correspondante sur le flacon.

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

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

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

EU/1/20/1528/003
EU/1/20/1528/002

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

Date de première autorisation : 21 décembre 2020

Date du dernier renouvellement : 3 novembre 2021

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 <http://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

Comirnaty 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable
Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le médicament est fourni dans un flacon multidose et doit être dilué avant utilisation.

Un flacon (1,3 mL) contient 10 doses de 0,2 mL après dilution (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Une dose (0,2 mL) contient 10 microgrammes de tozinaméran, un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

Le tozinaméran est un ARN messenger (ARNm) simple brin à coiffe en 5' produit à l'aide d'une transcription *in vitro* sans cellule à partir des matrices d'ADN correspondantes et codant pour la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion à diluer pour solution injectable (stérile).

Le vaccin est une dispersion congelée de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Comirnaty 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans)

Comirnaty 10 microgrammes/dose doit être administré par voie intramusculaire, après dilution, selon un schéma de vaccination en 2 doses (de 0,2 mL chacune). Il est recommandé d'administrer la seconde dose 3 semaines après la première dose (voir rubriques 4.4 et 5.1).

L'interchangeabilité de Comirnaty avec les vaccins contre la COVID-19 des autres fabricants afin de compléter le schéma de vaccination n'a pas été établie. Les personnes ayant reçu une dose de Comirnaty doivent recevoir une seconde dose de Comirnaty afin que le schéma de vaccination soit complet.

Comirnaty 10 microgrammes/dose doit être utilisé uniquement chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.

Enfants sévèrement immunodéprimés âgés de 5 ans et plus

Une troisième dose peut être administrée au moins 28 jours après la deuxième dose chez les personnes sévèrement immunodéprimées (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Comirnaty chez les enfants âgés de moins de 5 ans n'ont pas encore été établies.

Mode d'administration

Comirnaty 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable doit être administré par voie intramusculaire après dilution (voir rubrique 6.6).

Après dilution, les flacons de Comirnaty contiennent 10 doses de 0,2 mL de vaccin. Pour extraire 10 doses d'un flacon unique, des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres. Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction de 10 doses d'un flacon unique. Indépendamment du type de seringue et d'aiguille :

- Chaque dose doit contenir 0,2 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,2 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Ne pas regrouper les résidus de solution provenant de plusieurs flacons.

Le vaccin doit être administré de préférence dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

Ne pas injecter le vaccin par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

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

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

Recommandations générales

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés. Il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné en cas de survenue d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Il est recommandé de surveiller attentivement les sujets vaccinés pendant au moins 15 minutes après la vaccination. La seconde dose du vaccin ne doit pas être administrée chez les personnes ayant présenté une réaction anaphylactique après la première dose de Comirnaty.

Myocardite et péricardite

Il existe un risque accru de myocardite et de péricardite après vaccination par Comirnaty. 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 après la seconde vaccination, et plus souvent chez des hommes plus jeunes (voir rubrique 4.8). Les données disponibles suggèrent que l'évolution des cas de myocardite et de péricardite après vaccination n'est pas différente de l'évolution des myocardites et péricardites en général.

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de myocardite et de péricardite. Les sujets vaccinés (parents ou aidants inclus) 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 consulter des conseils et/ou des spécialistes pour diagnostiquer et traiter cette affection.

Le risque de myocardite après une troisième dose de Comirnaty n'a pas encore été caractérisé.

Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, dont des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress (sensation vertigineuse, palpitations, augmentation de la fréquence cardiaque, modifications de la pression artérielle, sensations de picotements et transpiration, par exemple) peuvent survenir lors l'acte vaccinal. Les réactions liées au stress sont transitoires et disparaissent spontanément. Les personnes doivent être informées qu'elles doivent consulter le médecin vaccinateur si elles développent de tels symptômes. Il est important que des précautions soient prises afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Affections concomitantes

La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une affection fébrile sévère aiguë 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 intramusculaires, le vaccin devra être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombopénie ou tout autre trouble de la coagulation (hémophilie, par exemple) car un saignement ou une ecchymose peut survenir après administration intramusculaire chez ces personnes.

Personnes immunodéprimées

L'efficacité et la sécurité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les sujets immunodéprimés, y compris ceux recevant un traitement immunosuppresseur. L'efficacité de Comirnaty peut être diminuée chez les sujets immunodéprimés.

La recommandation d'envisager une troisième dose chez les personnes sévèrement immunodéprimées est basée sur des données sérologiques limitées issues d'une série de cas décrite dans la littérature concernant la prise en charge clinique des patients adultes présentant une immunodépression iatrogène à la suite d'une transplantation d'organe solide (voir rubrique 4.2).

Durée de protection

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

Limites de l'efficacité du vaccin

Comme avec tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées par Comirnaty ne soient pas toutes protégées. Un délai de 7 jours après la seconde dose du vaccin peut être nécessaire avant que les personnes vaccinées soient protégées de façon optimale.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante de Comirnaty avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Comirnaty chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la mise bas ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). L'utilisation de Comirnaty chez la femme enceinte doit être envisagée seulement si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si Comirnaty est excrété dans le lait maternel.

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

Comirnaty n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains des effets indésirables mentionnés dans la rubrique 4.8 peuvent altérer temporairement l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Comirnaty a été évaluée chez les personnes âgées de 5 ans et plus ayant participé à 3 études cliniques qui ont inclus 24 675 participants (dont 22 026 participants âgés de 16 ans et plus, 1 131 adolescents âgés de 12 à 15 ans et 3 109 enfants âgés de 5 à 11 ans) ayant reçu au moins 1 dose de Comirnaty.

Le profil de sécurité global de Comirnaty chez les participants de 5 à 15 ans a été similaire à celui observé chez les participants âgés de 16 ans et plus.

Par ailleurs, 306 participants à l'actuelle phase 3 âgés de 18 à 55 ans ont reçu une dose de rappel (troisième dose) de Comirnaty 6 mois environ après la deuxième dose. Le profil de sécurité global de la dose de rappel (troisième dose) a été similaire à celui observé après les 2 premières doses.

Enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après 2 doses

Durant l'étude 3, un total de 1 518 enfants âgés de 5 à 11 ans ont reçu au moins 1 dose de Comirnaty 10 microgrammes et un total de 750 enfants âgés de 5 à 11 ans ont reçu un placebo. Au moment de l'analyse de l'étude 3 de phase 2/3 portant sur les données recueillies jusqu'à la date limite du 6 septembre 2021, 2 158 enfants (95,1 %) (1 444 vaccinés par Comirnaty 10 microgrammes et 714

ayant reçu le placebo) avaient été suivis pendant au moins 2 mois après la deuxième dose de Comirnaty 10 microgrammes. Une analyse des données de l'étude 3 de phase 2/3 concernant les événements indésirables a également inclus 2 379 participants supplémentaires [1 591 vaccinés par Comirnaty 10 microgrammes et 788 ayant reçu le placebo], parmi lesquels 71,2 % avaient été suivis sur une période d'au moins 2 semaines après la deuxième dose à la date du 8 octobre 2021, où les données ont cessé d'être prises en compte. L'évaluation de la sécurité dans l'étude 3 est toujours en cours.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les enfants âgés de 5 à 11 ans étaient une douleur au site d'injection (> 80 %), une fatigue (> 50 %), des céphalées (> 30 %), une rougeur et un gonflement au site d'injection (> 20 %), des myalgies et des frissons (> 10 %).

Participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

Durant l'étude 2, un total de 22 026 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu au moins 1 dose de Comirnaty 30 microgrammes et un total de 22 021 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu un placebo (dont 138 et 145 adolescents de 16 ou 17 ans, dans les groupes vaccin et placebo respectivement). Un total de 20 519 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu 2 doses de Comirnaty.

Au moment de l'analyse de l'étude 2, à la date du 13 mars 2021 où les données ont cessé d'être prises en compte concernant les participants suivis en double aveugle, contrôlés contre placebo jusqu'à la date de levée de l'aveugle, un total de 25 651 (58,2 %) participants (13 031 vaccinés par Comirnaty et 12 620 ayant reçu le placebo) âgés de 16 ans et plus ont été suivis pendant ≥ 4 mois après la seconde dose. Parmi ces derniers, un total de 15 111 participants (7 704 vaccinés par Comirnaty et 7 407 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 16 à 55 ans et un total de 10 540 (5 327 vaccinés par Comirnaty et 5 213 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 56 ans et plus.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 16 ans et plus ayant reçu 2 doses, étaient une douleur au site d'injection (> 80 %), une fatigue (> 60 %), des céphalées (> 50 %), des myalgies (> 40 %) et des frissons (> 30 %), des arthralgies (> 20 %), une fièvre et un gonflement au site d'injection (> 10 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère ou modérée et se sont résolus en quelques jours après la vaccination. Une moindre fréquence de la réactogénicité a été observée chez les sujets les plus âgés.

Le profil de sécurité chez les 545 participants âgés de 16 ans et plus ayant reçu Comirnaty et séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion était identique à celui observé dans le reste de la population.

Adolescents âgés de 12 à 15 ans – après 2 doses

Dans une analyse de l'étude 2, basée sur les données collectées jusqu'à la date limite du 13 mars 2021, 2 260 adolescents (1 131 vaccinés par Comirnaty 30 microgrammes et 1 129 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 12 à 15 ans. Parmi ces derniers, 1 308 adolescents (660 vaccinés par Comirnaty et 648 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant au moins 2 mois après avoir reçu la seconde dose de Comirnaty. L'évaluation de la sécurité dans l'étude 2 se poursuit.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les adolescents de 12 à 15 ans ayant reçu 2 doses, étaient une douleur au site d'injection (> 90 %), une fatigue et des céphalées (> 70 %), des myalgies et des frissons (> 40 %), des arthralgies et une fièvre (> 20 %).

Participants âgés de 18 ans et plus – après la dose de rappel (troisième dose)

Un sous-groupe des participants de l'étude 2 de phase 2/3, constitué de 306 adultes âgés de 18 à 55 ans ayant reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination par Comirnaty, a reçu une dose de rappel (troisième dose) de Comirnaty 6 mois environ (intervalle : 4,8 à 8,0 mois) après la deuxième dose.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 18 à 55 ans, étaient une douleur au site d'injection (> 80 %), une fatigue (> 60 %), des céphalées (> 40 %), des myalgies (> 30 %), des frissons et des arthralgies (> 20 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables observés dans les études cliniques et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les personnes âgées de 5 ans et plus.

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont présentés ci-dessous par catégories de fréquence, définies comme suit :

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).

Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours des essais cliniques de Comirnaty et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les personnes âgées de 5 ans et plus

Classe de système d'organes	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)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Lymphadénopathie ^a			
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité (par exemple : rash, prurit, urticaire ^b , angio-œdème ^b)			Anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Diminution de l'appétit			
Affections psychiatriques			Insomnies			
Affections du système nerveux	Céphalées		Léthargie	Paralysie faciale périphérique aiguë ^c		
Affections cardiaques					Myocardite ^d ; Péricardite ^d	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ^d	Nausées ; vomissements ^d				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Hyperhydrose, Sueurs nocturnes			Érythème polymorphe ^d
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies ; myalgies		Douleur dans les extrémités ^c			

Classe de système d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection ; fatigue ; frissons ; fièvre ^f ; gonflement au site d'injection	Rougeur au site d'injection ^h	Asthénie ; Malaise ; prurit au site d'injection			Gonflement étendu d'un membre vacciné ^d ; gonflement du visage ^g

- a. Une fréquence plus élevée de la lymphadénopathie (5,2 % contre 0,4 %) a été observée chez les participants recevant une dose de rappel (troisième dose) par comparaison avec les participants ayant reçu les 2 premières doses.
- b. La fréquence dans laquelle l'urticaire et l'angio-œdème ont été classés est « rare ».
- c. Sur la période de suivi de la sécurité de l'essai clinique jusqu'au 14 novembre 2020, une paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) a été rapportée chez quatre participants dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19. La paralysie faciale est apparue le jour 37 après la première dose (ce participant n'a pas reçu la dose 2) et les jours 3, 9 et 48 après la dose 2. Aucun cas de paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) n'a été rapporté dans le groupe placebo.
- d. Effets indésirables identifiés après l'autorisation.
- e. Fait référence au bras dans lequel le vaccin a été administré.
- f. Une fréquence plus élevée de la fièvre a été observée après la seconde dose par comparaison avec la première dose.
- g. Des cas de gonflement du visage chez les personnes vaccinées ayant reçu des injections de produits de comblement dermique ont été signalés lors de la phase post-commercialisation.
- h. La rougeur au site d'injection est survenue plus fréquemment (très fréquente) chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.

Description de certains effets indésirables

Myocardite

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

L'excès de risque chez les hommes plus jeunes après la seconde dose de Comirnaty 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 0,265 (IC à 95 % : 0,255 - 0,275) 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 0,57 (IC à 95 % 0,39 - 0,75) cas supplémentaire de myocardite 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](#), en précisant le numéro de lot, s'il est disponible.

4.9 Surdosage

Des données concernant le surdosage sont disponibles, 52 participants inclus dans l'essai clinique ayant reçu 58 microgrammes de Comirnaty en raison d'une erreur de dilution. Ces participants vaccinés n'ont pas signalé d'augmentation de la réactogénicité ou des effets indésirables.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccins, autres vaccins viraux, Code ATC : J07BX03

Mécanisme d'action

L'ARN messager à nucléoside modifié contenu dans Comirnaty est formulé dans des nanoparticules lipidiques, permettant de délivrer l'ARN non répliatif dans les cellules-hôtes et l'expression directe et transitoire de l'antigène S du SARS-CoV-2. L'ARNm code pour la protéine S de pleine longueur, à ancrage membranaire, avec deux mutations ponctuelles au sein de l'hélice centrale. La mutation de ces deux acides aminés en proline permet de stabiliser la protéine S dans sa conformation de préfusion pour une meilleure antigénicité.

Le vaccin induit à la fois la production d'anticorps neutralisants et une immunité cellulaire en réponse à l'antigène Spike (S), pouvant contribuer à la protection contre la COVID-19.

Efficacité

L'étude 2 est une étude d'efficacité, de sélection du candidat vaccin et de recherche de dose avec observateur en aveugle, multicentrique, internationale, de phase 1/2/3, randomisée, contrôlée contre placebo, menée chez des participants âgés de 12 ans et plus. La randomisation a été stratifiée par groupe d'âge : 12 à 15 ans, 16 à 55 ans ou 56 ans et plus, avec un minimum de 40 % de participants dans le groupe des ≥ 56 ans. Les sujets qui étaient immunodéprimés et ceux pour lesquels un diagnostic clinique ou microbiologique de COVID-19 avait été précédemment établi ont été exclus de l'étude. Les participants présentant une affection préexistante stable, c'est-à-dire ne nécessitant pas de modification significative du traitement ou une hospitalisation pour cause d'aggravation de la maladie dans les 6 semaines précédant le recrutement, ont été inclus, de même que les participants présentant une infection connue et stable par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite C (VHC) ou le virus de l'hépatite B (VHB).

Efficacité chez les participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

Dans la partie de phase 2/3 de l'étude 2, basée sur les données collectées jusqu'au 14 novembre 2020, environ 44 000 participants ont été randomisés de façon égale, afin de recevoir 2 doses de vaccin à ARNm contre la COVID-19 ou de placebo. Les analyses de l'efficacité ont inclus les participants ayant reçu leur seconde dose dans les 19 à 42 jours suivant la première dose. La majorité des participants vaccinés (93,1 %) ont reçu la seconde dose 19 à 23 jours après la première dose. Le suivi des participants est prévu sur une durée allant jusqu'à 24 mois après la dose 2, afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du vaccin contre la COVID-19. Dans l'étude clinique, pour l'administration d'un vaccin contre la grippe, il a été demandé aux participants de respecter un intervalle de 14 jours minimum avant ou après l'administration du placebo ou du vaccin à ARNm contre la COVID-19. Dans l'étude clinique, les participants ne devaient pas recevoir de produits sanguins/plasmatiques ou d'immunoglobulines dans un intervalle minimum de 60 jours avant ou après l'administration du placebo ou du vaccin à ARNm contre la COVID-19 et ce jusqu'à la fin de l'étude.

La population pour l'analyse du critère d'évaluation primaire de l'efficacité comprenait 36 621 participants âgés de 12 ans et plus (18 242 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et 18 379 dans le groupe placebo) sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 7 jours après la seconde dose. Par ailleurs, 134 participants étaient âgés de 16 ou 17 ans (66 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et 68 dans le groupe placebo) et 1 616 participants étaient âgés de 75 ans et plus (804 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et 812 dans le groupe placebo).

Au moment de l'analyse du critère primaire d'efficacité, les participants ont été suivis afin de surveiller l'apparition d'une COVID-19 symptomatique sur une durée totale de 2 214 personne-années pour le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et de 2 222 personne-années pour le groupe placebo.

Aucune différence clinique significative n'a été observée pour l'efficacité globale du vaccin chez les participants à risque d'évolution sévère de la COVID-19, notamment ceux présentant 1 ou plusieurs comorbidités augmentant le risque de COVID-19 sévère (par exemple, asthme, indice de masse corporelle [IMC] ≥ 30 kg/m², pneumopathie chronique, diabète, hypertension).

Les informations sur l'efficacité du vaccin sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, par sous-groupe d'âge – participants sans infection antérieure avant le délai de 7 jours après la dose 2 – population évaluable pour l'efficacité (7 jours)

Premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2 chez les participants sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2*			
Sous-groupe	Vaccin à ARNm contre la COVID-19 N^a = 18 198 Cas n¹^b Durée de surveillance^c (n²^d)	Placebo N^a = 18 325 Cas n¹^b Durée de surveillance^c (n²^d)	Efficacité du vaccin % (IC à 95 %)^e
Ensemble des participants	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0 ; 97,9)
16 à 64 ans	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6 ; 98,1)
65 ans et plus	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7 ; 99,9)
65 à 74 ans	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1 ; 99,8)
75 ans et plus	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1 ; 100,0)

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une COVID-19 [* Définition des cas (présence d'au moins 1 symptôme parmi les suivants) : fièvre, toux nouvellement apparue ou amplifiée, essoufflement nouvellement apparu ou amplifié, frissons, douleurs musculaires nouvellement apparues ou amplifiées, perte du goût ou de l'odorat nouvellement apparue, maux de gorge, diarrhée ou vomissements.]

* Les participants ne présentant aucun critère sérologique ou virologique (avant le délai de 7 jours après avoir reçu la dernière dose) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.

- N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.
- Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.

- d. n2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.
- e. L'intervalle de confiance (IC) bilatéral pour l'efficacité du vaccin est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance. IC non ajusté pour tenir compte de la multiplicité.

L'efficacité du vaccin à ARNm contre la COVID-19 pour prévenir le premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, comparativement au placebo, a été de 94,6 % (intervalle de confiance à 95 % de 89,6 % à 97,6 %) chez les participants âgés de 16 ans et plus avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2.

Par ailleurs, les analyses par sous-groupes du critère primaire d'efficacité ont montré des valeurs estimées d'efficacité similaires de l'efficacité en fonction du sexe, du groupe ethnique, ainsi que chez les participants présentant des comorbidités associées à un risque élevé de COVID-19 sévère.

Des analyses actualisées de l'efficacité ont été réalisées avec des cas confirmés de COVID-19 supplémentaires qui se sont ajoutés pendant le suivi en aveugle contrôlé par placebo, ce qui représente jusqu'à 6 mois après la dose 2 dans la population de l'étude.

Les informations actualisées sur l'efficacité vaccinale sont présentées au Tableau 3.

Tableau 3 : Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, par sous-groupe d'âge – participants sans signe d'infection antérieure par le SARS-CoV-2* avant le délai de 7 jours après la dose 2 – population évaluable pour l'efficacité (7 jours) pendant la période de suivi contrôlée par placebo

Sous-groupe	Vaccin à ARNm contre la COVID-19 N^a = 20 998 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d)	Efficacité du vaccin % (IC à 95 %^e)
Ensemble des participants ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0 ; 93,2)
16 à 64 ans	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9 ; 92,7)
65 ans et plus	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3 ; 97,8)
65 à 74 ans	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6 ; 97,9)
75 ans et plus	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9 ; 99,9)

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une COVID-19 (symptômes incluant : fièvre ; toux nouvellement apparue ou amplifiée ; essoufflement nouvellement apparu ou amplifié ; frissons ; douleurs musculaires nouvellement apparues ou amplifiées ; perte du goût ou de l'odorat nouvellement apparue ; maux de gorge ; diarrhée ; vomissements).

* Les participants ne présentant aucun critère d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.

- a. N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- b. n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.
- c. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- d. n2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.
- e. L'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % pour l'efficacité du vaccin est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance.

- f. Comprenant des cas confirmés de participants âgés de 12 à 15 ans : 0 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 ; 16 dans le groupe placebo.

Dans l'analyse actualisée de l'efficacité, l'efficacité du vaccin à ARNm contre la COVID-19 pour prévenir le premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, comparativement au placebo, a été de 91,1 % (intervalle de confiance à 95 % de 88,8 % à 93,0 %) chez les participants faisant partie de la population d'efficacité évaluable avec ou sans signe d'infection antérieure par le SARS-CoV-2.

Par ailleurs, les analyses par sous-groupes de l'efficacité ont montré des valeurs estimées d'efficacité similaires en fonction du sexe, du groupe ethnique, de la géographie ainsi que chez les participants présentant des comorbidités et une obésité associées à un risque élevé de COVID-19 sévère

Efficacité contre la COVID-19 sévère

Des analyses actualisées des critères d'évaluation secondaires d'efficacité ont étayé le bénéfice du vaccin à ARNm contre la COVID-19 dans la prévention de la COVID-19.

Au 13 mars 2021, l'efficacité du vaccin contre la COVID-19 sévère est présentée uniquement pour les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 (Tableau 4), car le nombre de cas de COVID-19 chez les participants sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 était le même que celui des participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 dans le groupe ayant reçu le vaccin à ARNm contre la COVID-19 et dans le groupe ayant reçu le placebo.

Tableau 4 : Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 sévère chez des participants avec ou sans infection antérieure selon la FDA (Food and Drug Administration)* après la dose 1 ou à partir de 7 jours après la dose 2 pendant le suivi contrôlé par placebo

	Vaccin à ARNm contre la COVID-19	Placebo	Efficacité du vaccin %
	Cas n1^a	Cas n1^a	(IC à 95 %^c)
	Durée de surveillance (n2^b)	Durée de surveillance (n2^b)	
Après la dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3 ; 99,9)
7 jours après la dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9 ; 99,9)

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une COVID-19 (symptômes incluant : fièvre ; toux nouvellement apparue ou amplifiée ; essoufflement nouvellement apparue ou amplifié ; frissons ; douleurs musculaires nouvellement apparues ou amplifiées ; perte du goût ou de l'odorat nouvellement apparue ; maux de gorge ; diarrhée ; vomissements.)

* La COVID-19 sévère, comme définie par la FDA, est une COVID-19 confirmée et la présence d'au moins un des symptômes suivants :

- Signes cliniques au repos indiquant une maladie systémique sévère (rythme respiratoire ≥ 30 respirations par minute, rythme cardiaque ≥ 125 battements par minute, saturation en oxygène ≤ 93 % dans l'air ambiant de la pièce au niveau de la mer, ou rapport de la pression partielle de l'oxygène artérielle sur la fraction d'oxygène inspiré < 300 mm HG) ;
- Insuffisance respiratoire (définie comme étant la nécessité d'oxygène à haut débit, d'une ventilation non invasive, d'une ventilation mécanique ou d'une oxygénation extracorporelle [ECMO]) ;
- Signe d'un choc (pression artérielle systolique < 90 mm Hg, pression artérielle diastolique < 60 mm Hg ou nécessité de recourir à des vasopresseurs ;
- Dysfonctionnement rénal, hépatique ou neurologique aigu significatif ;
- Admission en unité de soins intensifs ;
- Décès.

a. n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.

b. n2 = nombre de participants à risque de présenter le critère d'évaluation.

c. L'intervalle de confiance (IC) bilatéral pour l'efficacité du vaccin est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance.

- d. Efficacité évaluée sur base de l'ensemble de la population d'efficacité disponible (intention de traiter modifiée) ayant reçu la dose 1 comprenant tous les participants randomisés qui avaient reçu au moins 1 dose de vaccin à l'étude.
- e. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de la dose 1 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- f. Efficacité évaluée sur base de la population évaluable pour l'efficacité (7 jours) qui incluait l'ensemble des participants randomisés éligibles ayant reçu toutes les doses du vaccin à l'étude, tels que randomisés dans la fenêtre prédéfinie, et n'ayant pas eu d'autres déviations importantes au protocole selon l'avis du médecin.
- g. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.

Efficacité et immunogénicité chez les adolescents de 12 à 15 ans – après 2 doses

Lors d'une analyse de l'étude 2 portant sur des adolescents âgés de 12 à 15 ans sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas de COVID-19 n'a été rapporté parmi les 1 005 participants ayant reçu le vaccin alors que 16 cas ont été rapportés parmi les 978 ayant reçu le placebo. L'efficacité vaccinale estimée était de 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 75,3 à 100,0). Parmi les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas n'a été rapporté chez les 1 119 participants vaccinés, tandis que 18 cas ont été rapportés chez 1 110 participants ayant reçu le placebo. Ces données indiquent également une efficacité estimée à 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 78,1 à 100,0).

Dans l'étude 2, une analyse des titres d'anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 a été réalisée 1 mois après la dose 2 dans un sous-groupe de participants randomisés qui n'avaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 2. Les réponses en anticorps neutralisants entre les adolescents âgés de 12 à 15 ans (n = 190) et les participants âgés de 16 à 25 ans (n = 170) ont été comparées.

Le ratio des moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps entre le groupe d'âge des 12 à 15 ans et le groupe d'âge des 16 à 25 ans était de 1,76, avec un IC bilatéral à 95 % de 1,47 à 2,10. Par conséquent, le critère de non-infériorité correspondant à un ratio fixé à 1,5, a été atteint puisque la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le ratio des moyennes géométriques (RMG) était > 0,67.

Efficacité et immunogénicité chez les enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après 2 doses

L'étude 3 est une étude de phase 1/2/3 comprenant une phase de recherche de dose vaccinale en ouvert (phase 1) et une phase d'évaluation de l'efficacité, multicentrique, internationale, randomisée, contrôlée contre placebo (solution saline), avec observateur en aveugle (phase 2/3), dans laquelle des participants âgés de 5 à 11 ans ont été inclus. La majorité (94,4 %) des sujets randomisés ont reçu la deuxième dose 19 jours à 23 jours après la première dose.

Les résultats descriptifs concernant l'efficacité du vaccin chez les enfants âgés de 5 à 11 ans sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 sont présentés dans le tableau 5. Aucun cas de COVID-19 n'a été observé dans le groupe ayant reçu le vaccin ou dans le groupe ayant reçu le placebo parmi les participants présentant des signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2.

Tableau 5 : Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2 : participants sans infection antérieure avant le délai de 7 jours après la dose 2 – phase 2/3 – population des enfants de 5 à 11 ans évaluables pour l'efficacité

Premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2 chez les enfants âgés de 5 à 11 ans sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2*			
	Vaccin à ARNm contre la COVID-19 10 microgrammes/dose N^a = 1 305 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d)	Placebo N^a = 663 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d)	Efficacité du vaccin % (IC à 95 %)
Enfants âgés de 5 à 11 ans	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7 ; 98,3)

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une COVID-19 (symptômes incluant : fièvre ; toux nouvellement apparue ou amplifiée ; essoufflement nouvellement apparu ou amplifié ; frissons ; douleurs musculaires nouvellement apparues ou amplifiées ; perte du goût ou de l'odorat nouvellement apparue ; maux de gorge ; diarrhée ; vomissements).

* Les participants ne présentant aucun critère d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.

- N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.
- Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- n2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.

Dans l'étude 3, une analyse des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) contre le SARS-CoV-2 1 mois après la dose 2 dans un sous-groupe de participants sélectionnés de façon aléatoire a démontré l'efficacité par extrapolation (« immunobridging ») des réponses immunitaires en comparant les enfants de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) de la phase 2/3 de l'étude 3 aux participants âgés de 16 à 25 ans de la phase 2/3 de l'étude 2 qui ne présentaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 2, remplissant les critères prédéfinis d'immunobridging aussi bien pour le ratio des moyennes géométriques des anticorps (RMG) que pour la différence entre les taux de réponse sérologique, la réponse sérologique étant établie sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 du NT50 contre le SARS-CoV-2 par rapport à l'inclusion (avant la dose 1).

Le RMG du NT50 contre le SARS-CoV-2 1 mois après la dose 2 entre les enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) et les jeunes adultes âgés de 16 à 25 ans a été de 1,04 (IC bilatéral à 95 % : 0,93 ; 1,18). Parmi les participants sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 2, 99,2 % des enfants âgés de 5 à 11 ans et 99,2 % des participants âgés de 16 à 25 ans ont présenté une réponse sérologique 1 mois après la dose 2. La différence entre les 2 groupes d'âge (enfants et jeunes adultes) s'agissant des proportions de participants ayant présenté une réponse sérologique a été de 0,0 % (IC bilatéral à 95 % : -2,0 % ; 2,2 %). Cette information est présentée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Résumé des ratios des moyennes géométriques pour le titre d'anticorps neutralisants à 50 % et différence de pourcentages de participants ayant présenté une réponse sérologique – comparaison entre les enfants âgés de 5 à 11 ans (étude 3) et les participants âgés de 16 à 25 ans (étude 2) – participants sans signe d'infection jusqu'à 1 mois après la dose 2 – sous-groupe d'immunobridging – phase 2/3 – population évaluable pour l'immunogénicité

		Vaccin à ARNm contre la COVID-19		5 à 11 ans/ 16 à 25 ans	
		10 microgrammes/ dose 5 à 11 ans N ^a = 264	30 microgrammes/ dose 16 à 25 ans N ^a = 253		
	Délai d'évaluation ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	RMG ^d (IC à 95 % ^d)	Objectif d'immunobridging atteint ^e (O/N)
Moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants à 50 % ^f	1 mois après la dose 2	1 197,6 (1 106,1 ; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5 ; 1 257,2)	1,04 (0,93 ; 1,18)	O
	Délai d'évaluation ^b	n ^g (%) (IC à 95 % ^h)	n ^g (%) (IC à 95 % ^h)	Différence % ⁱ (IC à 95 % ^j)	Objectif d'immunobridging atteint ^k (O/N)
Taux de réponse sérologique (%) pour les titres d'anticorps neutralisants à 50 % ^f	1 mois après la dose 2	262 (99,2) (97,3 ; 99,9)	251 (99,2) (97,2 ; 99,9)	0,0 (-2,0 ; 2,2)	O

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; TAAN = test d'amplification des acides nucléiques ; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère.

Remarque : Les participants ne présentant aucune preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 1 mois après la prise de sang post-dose 2) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite de la dose 1 et 1 mois après la dose 2, et pas de détection du SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal] lors des visites de la dose 1 et de la dose 2 et ayant eu un résultat négatif au test TAAN [prélèvement nasal] lors de toute visite non programmée jusqu'à 1 mois après la prise de sang de la dose 2) et sans antécédents médicaux de COVID-19 ont été inclus dans l'analyse.

Remarque : la réponse sérologique est établie sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 par rapport à l'inclusion (avant la dose 1). Si la mesure à l'inclusion est inférieure à la LIQ, un résultat du dosage post-vaccination $\geq 4 \times$ LIQ est considéré comme une réponse sérologique.

- N = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants avant la vaccination et 1 mois après la dose 2. Ces valeurs sont également les dénominateurs utilisés pour le calcul des taux de réponse sérologique.
- Délai prévu dans le protocole pour le prélèvement des échantillons sanguins.
- Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentiant le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student). Les résultats de test inférieurs à la LIQ ont été fixés à $0,5 \times$ LIQ.

-
- d. Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant la différence moyenne entre les logarithmes des titres (5 à 11 ans moins 16 à 25 ans) et l'IC correspondant (sur la base de la distribution t de Student).
 - e. L'immunobridging basé sur les MGT est déclaré si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67 et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,8$.
 - f. Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés à l'aide du test de microneutralisation du virus SARS-CoV-2 mNeonGreen. Le test utilise un virus rapporteur fluorescent dérivé de la souche USA_WA1/2020 et la neutralisation du virus est évaluée sur des monocouches de cellules Vero. Le NT50 de l'échantillon est défini comme la valeur réciproque de la dilution sérique à laquelle 50 % du virus est neutralisé.
 - g. n = nombre de participants présentant une réponse sérologique sur la base du NT50 1 mois après la dose 2.
 - h. IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
 - i. Différence entre les proportions, exprimée en pourcentage (5 à 11 ans moins 16 à 25 ans).
 - j. IC bilatéral, basé sur la méthode de Miettinen et Nurminen pour la différence entre les proportions, exprimée en pourcentage.
 - k. L'immunobridging basé sur le taux de réponse sérologique est déclaré si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 %, pour la différence de réponse sérologique, est supérieure à -10,0 %.

Population pédiatrique

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

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

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 des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicologie générale

Des rats exposés au vaccin Comirnaty par voie intramusculaire (3 injections de la dose humaine, à une semaine d'intervalle, conduisant à des niveaux d'exposition plus élevés chez le rat du fait des différences de poids corporel) ont présenté des œdèmes et érythèmes au site d'injection, des augmentations des globules blancs (notamment des basophiles et éosinophiles) caractéristiques d'une réponse inflammatoire, ainsi qu'une vacuolisation des hépatocytes de la région portale sans signe de lésion hépatique associé. Tous les effets ont été réversibles.

Génotoxicité/cancérogénicité

Aucune étude de génotoxicité ou de cancérogénicité n'a été réalisée. Il n'est pas attendu que les composants du vaccin (lipides et ARNm) présentent un potentiel génotoxique.

Toxicité sur la reproduction

La toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement a été évaluée chez le rat dans une étude de toxicologie combinée sur la fertilité et le développement, durant laquelle des rates ont été exposées au vaccin Comirnaty, par voie intramusculaire, avant l'accouplement et durant la gestation (4 injections de la dose humaine induisant des niveaux d'exposition plus élevés chez le rat du fait des différences de poids corporel, s'étalant depuis le jour 21 avant l'accouplement jusqu'au jour 20 de la gestation). Une réponse en anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-CoV-2 était présente avant l'accouplement jusqu'à la fin de l'étude, au jour 21 post-natal, et également chez les fœtus et chez la progéniture au 21^e jour post-natal.

Il n'a pas été observé d'effet lié au vaccin sur la fertilité des femelles, la gestation ou le développement de l'embryon/fœtus ou de la progéniture. Il n'y a pas de donnée disponible concernant le transfert placentaire du vaccin Comirnaty ou son excrétion dans le lait maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate) (ALC-0315)

2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide (ALC-0159)

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

Cholestérol

Trométamol

Chlorhydrate de trométamol

Saccharose

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

Flacon congelé

9 mois en cas de conservation entre -90 °C et -60 °C.

Le vaccin peut être reçu congelé entre -90 °C et -60 °C ou entre -25 °C et -15 °C. Lors de sa réception, le vaccin congelé peut être conservé entre -90 °C et -60 °C ou entre 2 °C et 8 °C.

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 4 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Flacon décongelé

Conservation et transport sur une durée de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C dans la limite des 9 mois de conservation.

- Lorsque le vaccin est placé à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservé, la nouvelle date de péremption doit être notée sur l'emballage extérieur et le vaccin doit être utilisé avant cette nouvelle date de péremption ou être éliminé. L'ancienne date de péremption doit être barrée.
- 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 alors avoir été mise à jour pour tenir compte de la nouvelle date de péremption correspondant à la conservation au réfrigérateur

et l'ancienne date de péremption doit avoir été barrée.

Avant utilisation, les flacons non ouverts peuvent être conservés pendant un maximum de 12 heures entre 8 °C et 30 °C.

Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

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

Gestion des écarts de température pendant la conservation au réfrigérateur

:

- Les données de stabilité indiquent que le flacon non ouvert reste stable sur une durée allant jusqu'à 10 semaines lorsqu'il est conservé à des températures de -2 °C à 2 °C, dans la limite des 10 semaines de conservation entre 2 °C et 8 °C.
- Les données de stabilité indiquent que le flacon peut être conservé pendant un maximum de 24 heures à des températures de 8 °C à 30 °C, dont un maximum de 12 heures après la première ponction.

Ces informations visent uniquement à orienter les professionnels de santé en cas d'un écart temporaire de température.

Médicament dilué

Après dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 12 heures entre 2 °C et 30 °C. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de dilution permette d'exclure tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. À défaut d'une utilisation immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Durant la conservation, limiter autant que possible l'exposition à l'éclairage intérieur et éviter toute exposition à la lumière directe du soleil et aux rayons ultraviolets.

Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1,3 mL de dispersion à diluer dans un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc synthétique bromobutyle) et d'un couvercle amovible en plastique orange avec opercule en aluminium. Chaque flacon contient 10 doses (voir rubrique 6.6).

Présentations : 10 flacons ou 195 flacons

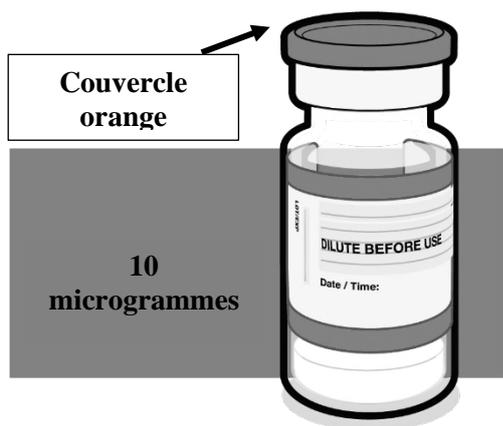
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions de manipulation

Comirnaty 10 microgrammes/dose doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la solution préparée.

**VÉRIFICATION DE LA DOSE DE COMIRNATY 10 MICROGRAMMES/DOSE
DISPERSION À DILUER POUR SOLUTION INJECTABLE (ENFANTS DE 5 À 11 ANS)**



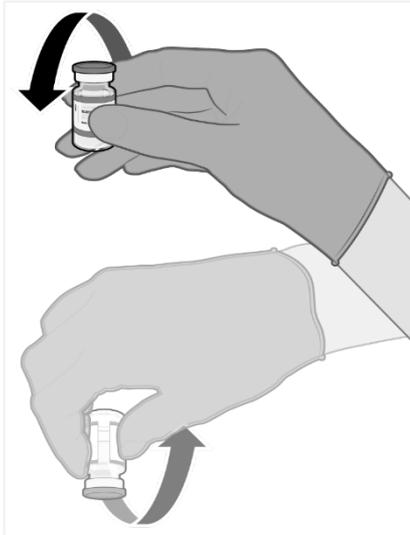
- Vérifier que le flacon est muni d'un couvercle en plastique orange.
- Si le flacon est muni d'un couvercle en plastique violet, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable.
- Si le flacon est muni d'un couvercle en plastique gris, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion injectable.

**MANIPULATION AVANT UTILISATION DE COMIRNATY 10 MICROGRAMMES/DOSE DISPERSION À
DILUER POUR SOLUTION INJECTABLE (ENFANTS DE 5 À 11 ANS)**



- Si le flacon multidose est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C ; pour une boîte de 10 flacons, la décongélation pourra prendre 4 heures. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
- Lorsque les flacons sont placés à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservés, la date de péremption doit être actualisée sur l'emballage.
- Les flacons non ouverts peuvent être conservés pendant un maximum de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C, dans la limite des 9 mois de conservation.
- Les flacons congelés peuvent également être décongelés individuellement à une température allant jusqu'à 30 °C pendant 30 minutes.
- Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 12 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C. Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

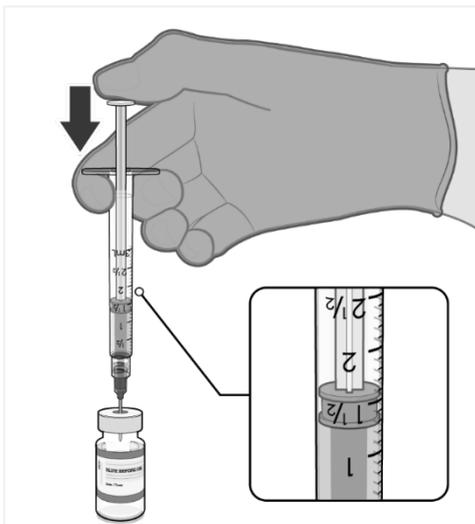
MÉLANGE AVANT DILUTION DE COMIRNATY 10 MICROGRAMMES/DOSE DISPERSION À DILUER POUR SOLUTION INJECTABLE (ENFANTS DE 5 À 11 ANS)



10 × délicatement

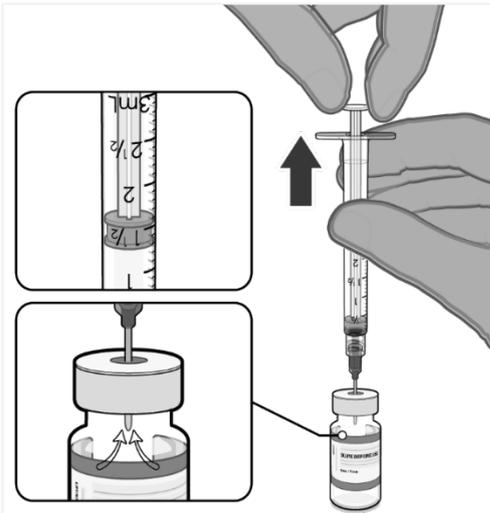
- Laisser le flacon décongelé se réchauffer à température ambiante et le retourner délicatement à 10 reprises avant la dilution. Ne pas secouer.
- Avant la dilution, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.

DILUTION DE COMIRNATY 10 MICROGRAMMES/DOSE DISPERSION À DILUER POUR SOLUTION INJECTABLE (ENFANTS DE 5 À 11 ANS)



1,3 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %

- Le vaccin décongelé doit être dilué dans son flacon d'origine à l'aide de 1,3 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), en utilisant une aiguille de calibre 21 G (gauge) ou plus fine et en respectant les règles d'asepsie.



**Tirer sur le piston pour extraire
1,3 mL d'air du flacon.**

- Avant de retirer l'aiguille du bouchon du flacon, équilibrer la pression du flacon en aspirant 1,3 mL d'air dans la seringue de diluant vide.



10 × délicatement

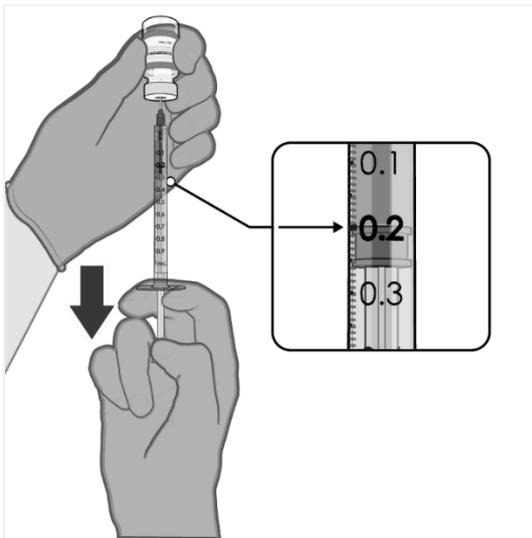
- Retourner délicatement la solution diluée à 10 reprises. Ne pas secouer.
- Le vaccin dilué doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin dilué si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.



**Inscrire la date et l'heure appropriées.
Utiliser dans les 12 heures après dilution.**

- La date et l'heure de l'expiration de la solution diluée doivent être inscrites sur les flacons dilués.
- Après dilution, le produit doit être conservé entre 2 °C et 30 °C et être utilisé dans les 12 heures.
- Ne pas congeler ni secouer la solution diluée. Si elle est conservée au réfrigérateur, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.

**PRÉPARATION DES DOSES INDIVIDUELLES DE 0,2 mL DE COMIRNATY
10 MICROGRAMMES/DOSE DISPERSION À DILUER POUR SOLUTION INJECTABLE
(ENFANTS DE 5 À 11 ANS)**



0,2 mL de vaccin dilué

- Après dilution, le flacon contient 2,6 mL, ce qui permet d'extraire 10 doses de 0,2 mL.
- En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
- Prélever 0,2 mL de Comirnaty pour les enfants âgés de 5 à 11 ans.

Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 10 doses d'un flacon unique. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres.

Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction de dix doses d'un flacon unique.

- Chaque dose doit contenir 0,2 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,2 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la dilution.

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

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

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

EU/1/20/1528/004
EU/1/20/1528/005

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

Date de première autorisation : 21 décembre 2020
Date du dernier renouvellement : 3 novembre 2021

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 <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES 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**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANTS DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Allemagne

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35401 Marburg
Allemagne

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
88471 Laupheim
Allemagne

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burtt Road
Andover, MA 01810
États-Unis

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Allemagne

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgique

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

Au vu de la situation déclarée d'urgence de santé publique de portée internationale et afin de permettre un approvisionnement rapide, ce médicament fait l'objet d'une exemption limitée dans le temps autorisant à reconnaître les tests de contrôle des lots réalisés dans le(s) site(s) enregistré(s) situé(s) dans un pays tiers. Cette exemption cessera d'être valable le 31 août 2021. La mise en œuvre des dispositions de contrôle des lots basées dans l'UE, y compris les modifications nécessaires des termes de l'autorisation de mise sur le marché, devra être achevée d'ici au 31 août 2021 au plus tard, conformément au plan convenu pour ce transfert de tests. Des rapports de progression devront être soumis le 31 mars 2021 et inclus dans la demande de renouvellement annuelle.

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.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-bis du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
En vue de compléter la caractérisation de la substance active et du produit fini, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra fournir des données supplémentaires.	Juillet 2021. Rapports intermédiaires : 31 mars 2021
En vue d'assurer une qualité constante du produit, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra fournir des informations supplémentaires pour renforcer la stratégie de contrôle, y compris les spécifications de la substance active et du produit fini.	Juillet 2021. Rapports intermédiaires : 31 mars 2021
En vue de confirmer le profil de pureté de l'excipient ALC-0315 et d'assurer un contrôle qualité et une reproductibilité entre les lots tout au long du cycle de vie	Juillet 2021. Rapports

Description	Date
du produit fini, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra fournir des informations supplémentaires concernant son procédé de synthèse et sa stratégie de contrôle.	intermédiaires : janvier 2021, avril 2021
En vue de confirmer le profil de pureté de l'excipient ALC-0159 et d'assurer un contrôle qualité et une reproductibilité entre les lots tout au long du cycle de vie du produit fini, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra fournir des informations supplémentaires concernant son procédé de synthèse et sa stratégie de contrôle.	Juillet 2021. Rapports intermédiaires : janvier 2021, avril 2021
En vue de confirmer l'efficacité et la sécurité de Comirnaty, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre le rapport final d'étude clinique pour l'étude randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle (étude C4591001).	Décembre 2023
En vue de confirmer l'efficacité et la sécurité de Comirnaty, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre le rapport final d'étude clinique pour l'étude randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle (étude C4591007).	Juillet 2024

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETTE DE LA BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMIRNATY 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable
Adultes et adolescents à partir de 12 ans
Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19
tozinaméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Après dilution, chaque flacon contient 6 doses de 0,3 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholestérol, chlorure de potassium, phosphate monopotassique, chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, saccharose, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion à diluer pour solution injectable
195 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire après dilution.
Lire la notice avant utilisation.

Scanner le QR code pour plus d'informations.

Diluer avant utilisation : diluer chaque flacon à l'aide de 1,8 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

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 (entre -90 °C et -60 °C)
Date de péremption entre 2 °C et 8 °C :

(1 mois maximum. Barrer la date de péremption précédente.)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conservation :

Avant dilution, à conserver entre -90 °C et -60 °C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Après dilution, conserver le vaccin entre 2 °C et 30 °C et l'utiliser dans les 6 heures.

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Allemagne

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

EU/1/20/1528/001

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

COMIRNATY 30 µg dispersion à diluer stérile
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
tozinaméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6 doses de 30 µg après dilution

6. AUTRE

Heure d'élimination :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMIRNATY 30 microgrammes/dose dispersion injectable
Adultes et adolescents à partir de 12 ans
Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19
tozinaméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 6 doses de 0,3 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholestérol, trométamol, chlorhydrate de trométamol, saccharose, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable
195 flacons multidoses
10 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.
Ne pas diluer avant utilisation.

Scanner le QR code pour plus d'informations.

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 (entre -90 °C et -60 °C)
Date de péremption entre 2 °C et 8 °C :
(10 semaines maximum. Barrer la date de péremption précédente.)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conservation :

À conserver entre 2 °C et 8 °C après réception. Ne pas recongeler le produit après l'avoir décongelé.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Lire la notice avant utilisation et pour plus d'informations concernant la conservation.

Après la première ponction, à conserver entre 2 °C et 30 °C et à utiliser dans les 12 heures.

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**

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Allemagne

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

EU/1/20/1528/003 195 flacons multidoses

EU/1/20/1528/002 10 flacons multidoses

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

COMIRNATY 30 µg dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
tozinaméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas diluer

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6 doses de 30 µg

6. AUTRE

Heure d'élimination :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMIRNATY 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable

Enfants âgés de 5 à 11 ans

Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19

tozinaméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Après dilution, chaque flacon contient 10 doses de 0,2 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholestérol, trométamol, chlorhydrate de trométamol, saccharose, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion à diluer pour solution injectable

10 flacons multidoses

195 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire après dilution.

Lire la notice avant utilisation ainsi que les informations supplémentaires relatives à la conservation.

Scanner le QR code pour plus d'informations.

Diluer avant utilisation : diluer chaque flacon à l'aide de 1,3 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

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 (entre -90 °C et -60 °C)

Date de péremption entre 2 °C et 8 °C :

(10 semaines maximum. Barrer la date de péremption précédente.)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conservation :

À conserver entre 2 °C et 8 °C après réception. Ne pas recongeler le produit après l'avoir décongelé.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Après dilution, conserver le vaccin entre 2 °C et 30 °C et l'utiliser dans les 12 heures.

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**

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Allemagne

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

EU/1/20/1528/004 10 flacons multidoses

EU/1/20/1528/005 195 flacons multidoses

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

COMIRNATY 10 µg dispersion à diluer stérile
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
tozinaméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 doses de 10 µg après dilution

6. AUTRE

Date/heure d'élimination :

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19

tozinaméran

▼ 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 votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir à la rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Comirnaty et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Comirnaty
3. Comment Comirnaty est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Comirnaty
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Comirnaty et dans quels cas est-il utilisé ?

Comirnaty est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 due au virus SARS-CoV-2.

Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable peut être administré aux adultes et aux adolescents à partir de l'âge de 12 ans.

Le vaccin permet au système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) de produire des anticorps et des cellules sanguines qui agissent contre le virus, apportant ainsi une protection contre la COVID-19.

Comirnaty ne contient pas le virus et ne risque donc pas de vous donner la COVID-19.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Comirnaty ?

Vous ne devez jamais recevoir Comirnaty

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir le vaccin si :

- vous avez déjà connu une réaction allergique ou des problèmes respiratoires sévères après l'injection d'un autre vaccin ou lors d'une précédente administration de Comirnaty ;
- l'acte vaccinal vous rend nerveux/se ou vous vous êtes déjà évanoui(e) après une injection ;
- vous avez une maladie ou une infection sévère accompagnée d'une forte fièvre – en revanche, vous pouvez recevoir le vaccin si vous avez une légère fièvre ou une infection des voies

- respiratoires supérieures de type rhume ;
- vous avez un problème de saignement, développez facilement des ecchymoses ou utilisez un médicament pour prévenir les caillots sanguins ;
- votre système immunitaire est affaibli en raison d'une maladie telle qu'une infection par le VIH ou d'un médicament tel qu'un corticoïde qui affecte votre système immunitaire.

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 Comirnaty (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 après la seconde vaccination, et plus souvent chez des hommes plus jeunes. 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.

Comme avec tout vaccin, il est possible que Comirnaty ne protège pas totalement toutes les personnes qui le reçoivent et la durée de la protection n'est pas connue.

Vous pourrez recevoir une troisième dose de Comirnaty. Même après une troisième dose, Comirnaty peut être moins efficace si vous êtes immunodéprimé(e). Dans ce cas, vous devez continuer à respecter les mesures barrières 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.

Enfants

L'utilisation de Comirnaty n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Autres médicaments et Comirnaty

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament ou si vous avez reçu récemment un autre vaccin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de recevoir ce vaccin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets de la vaccination mentionnés dans la rubrique 4 (« Quels sont les effets indésirables éventuels ?») pourraient altérer temporairement votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Attendez que ces effets se soient dissipés avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

Comirnaty contient du potassium et du sodium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium ».

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

3. Comment Comirnaty est-il administré ?

Comirnaty est administré après dilution sous la forme d'une injection de 0,3 mL dans un muscle du haut du bras.

Vous recevrez 2 injections.

Il est recommandé de recevoir la seconde dose du même vaccin 3 semaines après la première dose pour que la vaccination soit complète.

Une dose de rappel (troisième dose) de Comirnaty peut être administrée au moins 6 mois après la deuxième dose chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

Si vous êtes immunodéprimé(e), vous pouvez recevoir une troisième dose de Comirnaty au moins 28 jours après la deuxième dose.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Comirnaty, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les vaccins, Comirnaty peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- site d'injection : douleur, gonflement
- fatigue
- maux de tête
- douleurs musculaires
- frissons
- douleurs articulaires
- diarrhée
- fièvre

Certains de ces effets indésirables ont été légèrement plus fréquents chez les adolescents de 12 à 15 ans que chez les adultes.

Effets indésirables fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- rougeur au site d'injection
- nausées
- vomissements

Effets indésirables peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- gonflement des ganglions lymphatiques (observé plus fréquemment après la dose de rappel)
- sensation de malaise
- douleur dans le bras
- insomnies
- démangeaisons au site d'injection
- réactions allergiques de type éruption cutanée ou démangeaison
- sensation de faiblesse ou manque d'énergie/somnolence
- diminution de l'appétit
- transpiration excessive
- sueurs nocturnes

Effets indésirables rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- paralysie soudaine et temporaire des muscles d'un côté du visage entraînant un affaissement
- réactions allergiques de type urticaire ou gonflement du visage

Effets indésirables très rares: pouvant toucher jusqu'à une 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

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réaction allergique sévère
- gonflement étendu du membre vacciné
- gonflement du visage (un gonflement du visage peut survenir chez les patients ayant reçu des injections de produits de comblement dermique au niveau du visage)
- 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)

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 précisant le numéro de lot, s’il est disponible. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d’informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Comirnaty ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Les informations suivantes concernant la conservation, la péremption et l’utilisation et la manipulation sont destinées aux professionnels de santé.

N’utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l’emballage et l’étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C. Au cours des 9 mois de conservation, les flacons non ouverts peuvent être conservés et transportés entre -25 °C et -15 °C pendant une période unique d’un maximum de 2 semaines, puis être replacés à une température de -90 °C à -60 °C.

À conserver dans l’emballage d’origine, à l’abri de la lumière.

S’il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 195 flacons de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 3 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu’à 30 °C) pendant 30 minutes.

Transfert des flacons congelés conservés à ultra-basse température (< -60 °C)

- Les plateaux porte-flacons contenant 195 flacons avec un couvercle fermé peuvent être sortis du congélateur à ultra-basse température (< -60 °C) et rester à des températures allant jusqu’à 25 °C pendant un maximum de 5 minutes.
- Les plateaux porte-flacons dont le couvercle a été ouvert, ou les plateaux porte-flacons contenant moins de 195 flacons, peuvent être sortis du congélateur à ultra-basse température (< -60 °C) et rester à des températures allant jusqu’à 25 °C pendant un maximum de 3 minutes.
- Lorsque les plateaux porte-flacons sont remis au congélateur après avoir été exposés à une température allant jusqu’à 25 °C, ils doivent rester au congélateur pendant au moins 2 heures avant de pouvoir en être de nouveau sortis.

Transfert des flacons congelés conservés entre -25 °C et -15 °C

- Les plateaux porte-flacons contenant 195 flacons avec un couvercle fermé peuvent être sortis du congélateur (-25 °C à -15 °C) et rester à des températures allant jusqu’à 25 °C pendant un maximum de 3 minutes.
- Les plateaux porte-flacons dont le couvercle a été ouvert, ou les plateaux porte-flacons contenant moins de 195 flacons, peuvent être sortis du congélateur (-25 °C à -15 °C) et rester à

des températures allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 1 minute.

Une fois qu'un flacon est extrait du plateau porte-flacon, il doit être décongelé pour être utilisé.

Après décongelation, le vaccin doit être dilué et utilisé immédiatement. Cependant, les données de stabilité en cours d'utilisation ont montré que le vaccin non dilué, une fois sorti du congélateur, peut être conservé jusqu'à 1 mois entre 2 °C et 8 °C, dans la limite des 9 mois de conservation. Durant la période de conservation de 1 mois entre 2 °C et 8 °C, il peut être transporté pendant un maximum de 12 heures. Avant utilisation, le vaccin non ouvert peut être conservé jusqu'à 2 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C.

Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

Après dilution, conserver et transporter le vaccin entre 2 °C et 30 °C et l'utiliser dans les 6 heures. Éliminer tout vaccin non utilisé.

Une fois le produit sorti du congélateur et dilué, les nouvelles date et heure d'expiration de la solution diluée doivent être inscrites sur les flacons. Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

N'utilisez pas ce vaccin si vous remarquez la présence de particules dans la solution diluée ou une coloration anormale.

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 Comirnaty

- La substance active est un vaccin à ARNm contre la COVID-19 appelé tozinaméran. Après dilution, le flacon contient 6 doses de 0,3 mL constituées de 30 microgrammes de tozinaméran chacune.
- Les autres composants sont :
 - ((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate) (ALC-0315)
 - 2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide (ALC-0159)
 - 1,2-Distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)
 - cholestérol
 - chlorure de potassium
 - phosphate monopotassique
 - chlorure de sodium
 - phosphate disodique dihydraté
 - saccharose
 - eau pour préparations injectables
 - hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
 - acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

Comment se présente Comirnaty et contenu de l'emballage extérieur

Le vaccin est une dispersion de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9) fournie dans un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) contenant 6 doses, muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un couvercle amovible en plastique violet avec opercule en aluminium.

Présentation : 195 flacons

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricants

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Allemagne

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgique

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Deutschland
BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

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

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

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

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

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

España
Pfizer, S.L.
Tel:+34914909900

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

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Scannez le code à l'aide d'un appareil mobile afin d'accéder à la notice dans les différentes langues.



URL : www.comirnatyglobal.com

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://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 la santé :

Administrer Comirnaty par voie intramusculaire après dilution, selon le schéma de primo-vaccination en 2 injections successives (de 0,3 mL chacune) espacées de 3 semaines.

Une dose de rappel (troisième dose) de Comirnaty peut être administrée au moins 6 mois après la deuxième dose chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

Une troisième dose peut être administrée au moins 28 jours après la deuxième dose chez les personnes sévèrement immunodéprimées.

Traçabilité

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

Instructions de manipulation

Comirnaty doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la dispersion préparée.

**VÉRIFICATION DE LA DOSE DE COMIRNATY 30 MICROGRAMMES/DOSE
DISPERSION À DILUER POUR SOLUTION INJECTABLE (12 ANS ET PLUS)**



**Couvercle
violet**

- Vérifier que le flacon est muni d'un couvercle en plastique violet.
- Si le flacon est muni d'un couvercle en plastique gris, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion injectable.
- Si le flacon est muni d'un couvercle en plastique orange, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de Comirnaty 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable.

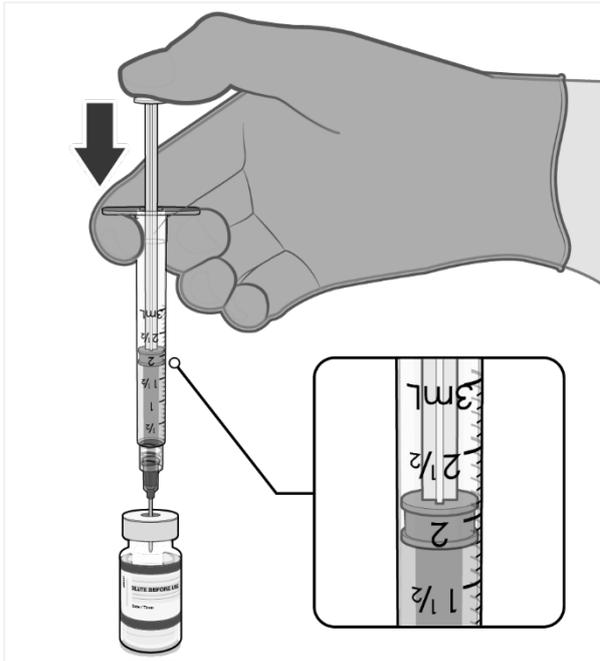
**DECONGELATION AVANT DILUTION DE COMIRNATY 30 MICROGRAMMES/DOSE DISPERSION À
DILUER POUR SOLUTION INJECTABLE (12 ANS ET PLUS)**



**Pas plus de
2 heures à
température
ambiante
(max. 30 °C).**

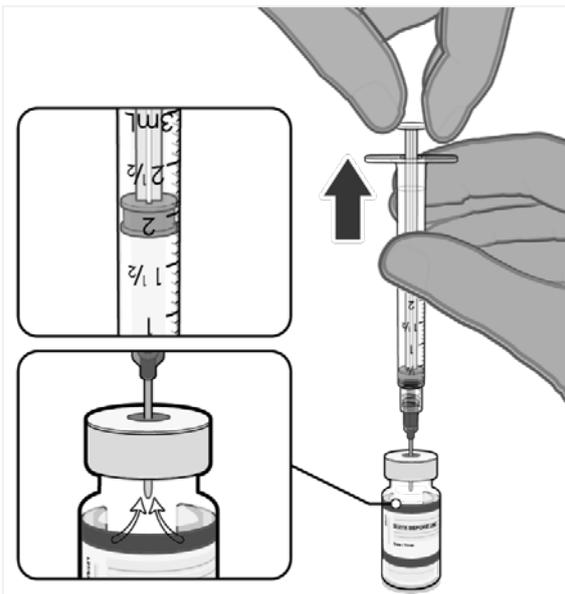
- Le flacon multidose doit être conservé congelé et être décongelé avant dilution. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C ; pour une boîte de 195 flacons, la décongélation pourra prendre 3 heures. Les flacons congelés peuvent également être décongelés à une température allant jusqu'à 30 °C pendant 30 minutes pour une utilisation immédiate.
- Le flacon non ouvert peut être conservé jusqu'à 1 mois entre 2 °C et 8 °C dans la limite des 9 mois de conservation. Durant la période de conservation de 1 mois entre 2 °C et 8 °C, il peut être transporté pendant un maximum de 12 heures.
- Laisser le flacon décongelé atteindre la température ambiante. Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 2 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C. Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.
- Retourner délicatement le flacon à 10 reprises avant dilution. Ne pas secouer.
- Avant dilution, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.

DILUTION DE COMIRNATY 30 MICROGRAMMES/DOSE DISPERSION À DILUER POUR SOLUTION INJECTABLE (12 ANS ET PLUS)



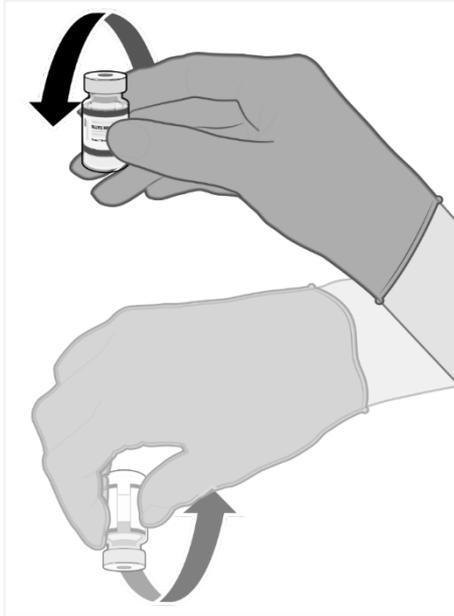
1,8 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %

- Le vaccin décongelé doit être dilué dans son flacon d'origine à l'aide de 1,8 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), en utilisant une aiguille de calibre 21 G (gauge) ou plus fine et en respectant les règles d'asepsie.



Tirer sur le piston pour extraire 1,8 mL d'air du flacon.

- Avant de retirer l'aiguille du bouchon du flacon, équilibrer la pression du flacon en aspirant 1,8 mL d'air dans la seringue de diluant vide.



10 × délicatement

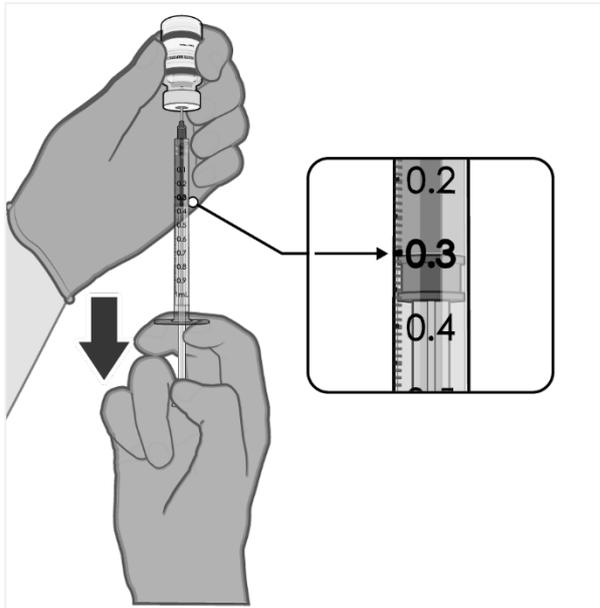
- Retourner délicatement la solution diluée à 10 reprises. Ne pas secouer.
- Le vaccin dilué doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanc cassé, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin dilué si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.



**Inscrire la date et l'heure appropriées.
Utiliser dans les 6 heures après dilution.**

- La date et l'heure de l'expiration de la solution diluée doivent être inscrites sur les flacons dilués.
- Après dilution, le produit doit être conservé entre 2 °C et 30 °C et être utilisé dans les 6 heures, temps de transport inclus.
- Ne pas congeler ni secouer la solution diluée. Si elle est conservée au réfrigérateur, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.

**PRÉPARATION DES DOSES INDIVIDUELLES DE 0,3 mL DE COMIRNATY
30 MICROGRAMMES/DOSE DISPERSION À DILUER POUR SOLUTION INJECTABLE
(12 ANS ET PLUS)**



0,3 mL de vaccin dilué

- Après dilution, le flacon contient 2,25 mL, ce qui permet d'extraire 6 doses de 0,3 mL.
- En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
- Prélever 0,3 mL de Comirnaty.

Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 6 doses d'un flacon unique. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres.

Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction d'une sixième dose d'un flacon unique.

- Chaque dose doit contenir 0,3 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,3 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 6 heures suivant la dilution.

Élimination

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

Notice : Information de l'utilisateur

Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion injectable **Adultes et adolescents à partir de 12 ans** Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 **tozinaméran**

▼ 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 votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir à la rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Comirnaty et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Comirnaty
3. Comment Comirnaty est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Comirnaty
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Comirnaty et dans quels cas est-il utilisé ?

Comirnaty est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 due au virus SARS-CoV-2.

Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion injectable peut être administré aux adultes et aux adolescents à partir de l'âge de 12 ans.

Le vaccin permet au système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) de produire des anticorps et des cellules sanguines qui agissent contre le virus, apportant ainsi une protection contre la COVID-19.

Comirnaty ne contient pas le virus et ne risque donc pas de vous donner la COVID-19.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Comirnaty ?

Vous ne devez jamais recevoir Comirnaty

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir le vaccin si :

- vous avez déjà connu une réaction allergique ou des problèmes respiratoires sévères après l'injection d'un autre vaccin ou lors d'une précédente administration de Comirnaty ;
- l'acte vaccinal vous rend nerveux/se ou vous vous êtes déjà évanoui(e) après une injection ;
- vous avez une maladie ou une infection sévère accompagnée d'une forte fièvre – en revanche, vous pouvez recevoir le vaccin si vous avez une légère fièvre ou une infection des voies

- respiratoires supérieures de type rhume ;
- vous avez un problème de saignement, développez facilement des ecchymoses ou utilisez un médicament pour prévenir les caillots sanguins ;
- votre système immunitaire est affaibli en raison d'une maladie telle qu'une infection par le VIH ou d'un médicament tel qu'un corticoïde qui affecte votre système immunitaire.

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 Comirnaty (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 après la seconde vaccination, et plus souvent chez des hommes plus jeunes. 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.

Comme avec tout vaccin, il est possible que Comirnaty ne protège pas totalement toutes les personnes qui le reçoivent et la durée de la protection n'est pas connue.

Vous pourrez recevoir une troisième dose de Comirnaty. Même après une troisième dose, Comirnaty peut être moins efficace si vous êtes immunodéprimé(e). Dans ce cas, vous devez continuer à respecter les mesures barrières 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.

Enfants

L'utilisation de Comirnaty n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Autres médicaments et Comirnaty

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament ou si vous avez reçu récemment un autre vaccin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de recevoir ce vaccin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets de la vaccination mentionnés dans la rubrique 4 (« Quels sont les effets indésirables éventuels ?») pourraient altérer temporairement votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Attendez que ces effets se soient dissipés avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

3. Comment Comirnaty est-il administré ?

Comirnaty est administré sous la forme d'une injection de 0,3 mL dans un muscle du haut du bras.

Vous recevrez 2 injections.

Il est recommandé de recevoir la seconde dose du même vaccin 3 semaines après la première dose pour que la vaccination soit complète.

Une dose de rappel (troisième dose) de Comirnaty peut être administrée au moins 6 mois après la deuxième dose chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

Si vous êtes immunodéprimé(e), vous pouvez recevoir une troisième dose de Comirnaty au moins 28 jours après la deuxième dose.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Comirnaty, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les vaccins, Comirnaty peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- site d'injection : douleur, gonflement
- fatigue
- maux de tête
- douleurs musculaires
- frissons
- douleurs articulaires
- diarrhée
- fièvre

Certains de ces effets indésirables ont été légèrement plus fréquents chez les adolescents de 12 à 15 ans que chez les adultes.

Effets indésirables fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- rougeur au site d'injection
- nausées
- vomissements

Effets indésirables peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- gonflement des ganglions lymphatiques (observé plus fréquemment après la dose de rappel)
- sensation de malaise
- douleur dans le bras
- insomnies
- démangeaisons au site d'injection
- réactions allergiques de type éruption cutanée ou démangeaison
- sensation de faiblesse ou manque d'énergie/somnolence
- diminution de l'appétit
- transpiration excessive
- sueurs nocturnes

Effets indésirables rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- paralysie soudaine et temporaire des muscles d'un côté du visage entraînant un affaissement
- réactions allergiques de type urticaire ou gonflement du visage

Effets indésirables très rares: pouvant toucher jusqu'à une 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

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réaction allergique sévère
- gonflement étendu du membre vacciné
- gonflement du visage (un gonflement du visage peut survenir chez les patients ayant reçu des injections de produits de comblement dermique au niveau du visage)

- 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)

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 précisant le numéro de lot, s’il est disponible. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d’informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Comirnaty ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Les informations suivantes concernant la conservation, la péremption et l’utilisation et la manipulation sont destinées aux professionnels de santé.

N’utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l’emballage et l’étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C pendant 9 mois.

À conserver dans l’emballage d’origine, à l’abri de la lumière.

Le vaccin peut être reçu congelé entre -90 °C et -60 °C ou entre -25 °C et -15 °C. Lors de sa réception, le vaccin congelé peut être conservé entre -90 °C et -60 °C ou entre 2 °C et 8 °C.

S’il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 6 heures ou les flacons peuvent être conservés individuellement à température ambiante (jusqu’à 30 °C) pendant 30 minutes.

Une fois sorti du congélateur, le flacon non ouvert peut être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C pendant une période unique d’un maximum de 10 semaines, dans la limite des 9 mois de conservation. La nouvelle date d’élimination, applicable en cas de conservation entre 2 °C et 8 °C, doit être notée sur l’emballage extérieur. Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

Avant utilisation, les flacons non ouverts peuvent être conservés pendant un maximum de 12 heures entre 8 °C et 30 °C.

Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d’éclairage intérieur.

Après la première ponction, conserver et transporter le vaccin entre 2 °C et 30 °C et l’utiliser dans les 12 heures. Éliminer tout vaccin non utilisé.

N’utilisez pas ce vaccin si vous remarquez la présence de particules dans la solution ou une coloration anormale.

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 Comirnaty

- La substance active est un vaccin à ARNm contre la COVID-19 appelé tozinaméran. Le flacon contient 6 doses de 0,3 mL constituées de 30 microgrammes de tozinaméran chacune.
- Les autres composants sont :
 - ((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate) (ALC-0315)
 - 2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide (ALC-0159)
 - 1,2-Distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)
 - cholestérol
 - trométamol
 - chlorhydrate de trométamol
 - saccharose
 - eau pour préparations injectables

Comment se présente Comirnaty et contenu de l'emballage extérieur

Le vaccin est une dispersion de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9) fournie dans un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) contenant 6 doses, muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un couvercle amovible en plastique gris avec opercule en aluminium.

Présentations : 195 flacons ou 10 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricants

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Allemagne

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgique

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel:+34914909900

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Nederland

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Scannez le code à l'aide d'un appareil mobile afin d'accéder à la notice dans les différentes langues.



URL : www.comirnatyglobal.com

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://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 la santé :

Administrer Comirnaty par voie intramusculaire, selon le schéma de primo-vaccination en 2 injections successives (de 0,3 mL chacune) espacées de 3 semaines.

Une dose de rappel (troisième dose) de Comirnaty peut être administrée au moins 6 mois après la deuxième dose chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

Une troisième dose peut être administrée au moins 28 jours après la deuxième dose chez les personnes sévèrement immunodéprimées.

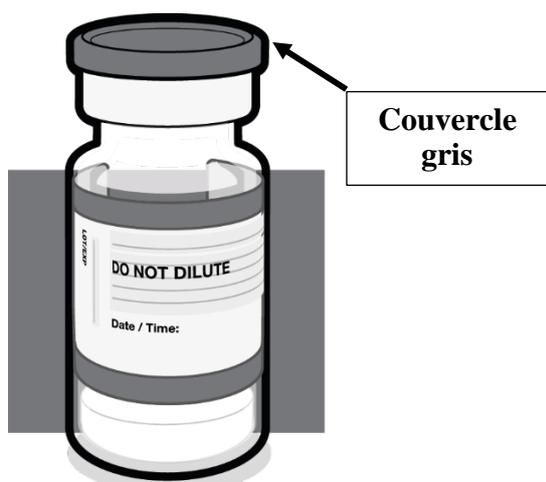
Traçabilité

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

Instructions de manipulation

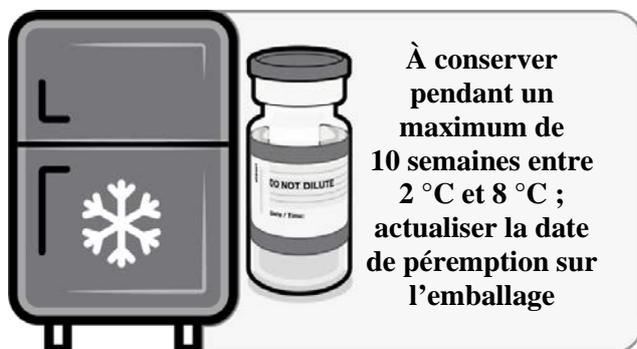
Comirnaty doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la dispersion préparée.

**VÉRIFICATION DE LA DOSE DE COMIRNATY 30 MICROGRAMMES/DOSE
DISPERSION INJECTABLE (12 ANS ET PLUS)**

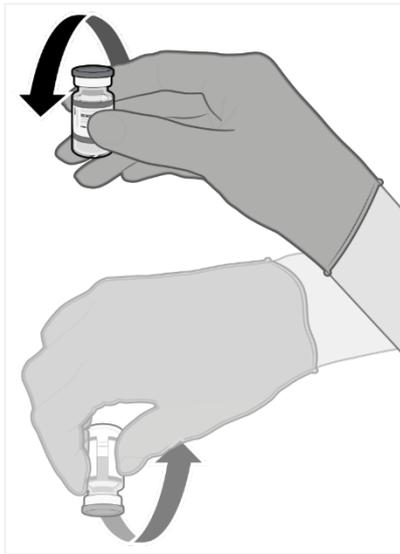


- Vérifier que le flacon est muni d'un couvercle en plastique gris.
- Si le flacon est muni d'un couvercle en plastique violet, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable.
- Si le flacon est muni d'un couvercle en plastique orange, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de Comirnaty 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable.

**MANIPULATION AVANT UTILISATION DE COMIRNATY
30 MICROGRAMMES/DOSE DISPERSION INJECTABLE (12 ANS ET PLUS)**



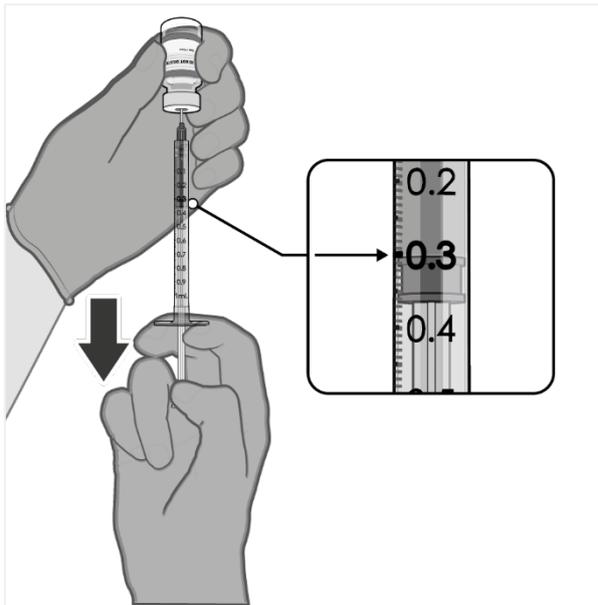
- Si le flacon multidose est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C ; pour une boîte de 10 flacons, la décongélation pourra prendre 6 heures. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
- Lorsque les flacons sont placés à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservés, la date de péremption doit être actualisée sur l'emballage.
- Les flacons non ouverts peuvent être conservés pendant un maximum de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C, dans la limite des 9 mois de conservation.
- Les flacons congelés peuvent également être décongelés individuellement à une température allant jusqu'à 30 °C pendant 30 minutes.
- Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 12 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C. Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.



10 × délicatement

- Mélanger délicatement en retournant les flacons à 10 reprises avant utilisation. Ne pas secouer.
- Avant le mélange, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Après le mélange, le vaccin doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.

**PRÉPARATION DES DOSES INDIVIDUELLES DE 0,3 mL DE COMIRNATY
30 MICROGRAMMES/DOSE DISPERSION INJECTABLE (12 ANS ET PLUS)**



0,3 mL de vaccin

- En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
- Prélever 0,3 mL de Comirnaty.

Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 6 doses d'un flacon unique. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres.

Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction d'une sixième dose d'un flacon unique.

- Chaque dose doit contenir 0,3 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,3 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la première ponction. Noter la date/l'heure correspondante sur le flacon.

Élimination

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

Notice : Information de l'utilisateur

Comirnaty 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable Enfants âgés de 5 à 11 ans Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 tozinaméran

▼ 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 chez votre enfant. 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 votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir à la rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Comirnaty et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant reçoive Comirnaty
3. Comment Comirnaty est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Comirnaty
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Comirnaty et dans quels cas est-il utilisé ?

Comirnaty est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 due au virus SARS-CoV-2.

Comirnaty 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable peut être administré aux enfants âgés de 5 à 11 ans.

Le vaccin permet au système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) de produire des anticorps et des cellules sanguines qui agissent contre le virus, apportant ainsi une protection contre la COVID-19.

Comirnaty ne contient pas le virus et ne risque donc pas de donner la COVID-19 à votre enfant.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant reçoive Comirnaty ?

Votre enfant ne doit jamais recevoir Comirnaty

- si votre enfant est allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant que votre enfant reçoive le vaccin si :

- votre enfant a déjà connu une réaction allergique ou des problèmes respiratoires sévères après l'injection d'un autre vaccin ou lors d'une précédente administration de Comirnaty ;

- l'acte vaccinal rend votre enfant nerveux/se ou si votre enfant s'est déjà évanoui(e) après une injection ;
- votre enfant a une maladie ou une infection sévère accompagnée d'une forte fièvre – en revanche, votre enfant peut recevoir le vaccin s'il/si elle a une légère fièvre ou une infection des voies respiratoires supérieures de type rhume ;
- votre enfant a un problème de saignement, développe facilement des ecchymoses ou utilise un médicament pour prévenir les caillots sanguins ;
- son système immunitaire est affaibli en raison d'une maladie telle qu'une infection par le VIH ou d'un médicament tel qu'un corticoïde qui affecte le système immunitaire.

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 Comirnaty (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 après la seconde vaccination, et plus souvent chez des hommes plus jeunes. 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.

Comme avec tout vaccin, il est possible que Comirnaty ne protège pas totalement toutes les personnes qui le reçoivent et la durée de la protection n'est pas connue.

Votre enfant pourra recevoir une troisième dose de Comirnaty. Même après une troisième dose, il est possible que la protection contre la COVID-19 ne soit pas totale chez les personnes immunodéprimées. Dans ce cas, vous devez continuer à respecter les mesures barrières 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.

Enfants

L'utilisation de Comirnaty n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

Autres médicaments et Comirnaty

Informez votre médecin ou pharmacien si votre enfant utilise, a récemment utilisé ou pourrait utiliser tout autre médicament ou s'il/si elle a reçu récemment un autre vaccin.

Grossesse et allaitement

Si votre enfant est enceinte ou qu'elle allaite, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant que votre enfant reçoive ce vaccin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets de la vaccination mentionnés dans la rubrique 4 (« Quels sont les effets indésirables éventuels ?») pourraient altérer temporairement l'aptitude à utiliser des machines ou à mener des activités telles que faire du vélo. Attendez que ces effets se soient dissipés avant de reprendre des activités nécessitant une pleine vigilance.

3. Comment Comirnaty est-il administré ?

Comirnaty est administré après dilution sous la forme d'une injection de 0,2 mL dans un muscle du haut du bras.

Votre enfant recevra 2 injections.

Il est recommandé de recevoir la seconde dose du même vaccin 3 semaines après la première dose pour que la vaccination soit complète.

Si votre enfant est immunodéprimé(e), il/elle peut recevoir une troisième dose de Comirnaty au moins

28 jours après la deuxième dose.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Comirnaty, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les vaccins, Comirnaty peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- site d'injection : douleur, gonflement, rougeur
- fatigue
- maux de tête
- douleurs musculaires
- frissons
- douleurs articulaires
- diarrhée
- fièvre

Certains de ces effets indésirables ont été légèrement plus fréquents chez les adolescents de 12 à 15 ans que chez les adultes.

Effets indésirables fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- nausées
- vomissements

Effets indésirables peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- gonflement des ganglions lymphatiques (observé plus fréquemment après la dose de rappel)
- sensation de malaise
- douleur dans le bras
- insomnies
- démangeaisons au site d'injection
- réactions allergiques de type éruption cutanée ou démangeaison
- sensation de faiblesse ou manque d'énergie/somnolence
- diminution de l'appétit
- transpiration excessive
- sueurs nocturnes

Effets indésirables rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- paralysie soudaine et temporaire des muscles d'un côté du visage entraînant un affaissement
- réactions allergiques de type urticaire ou gonflement du visage

Effets indésirables très rares: pouvant toucher jusqu'à une 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

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réaction allergique sévère
- gonflement étendu du membre vacciné
- gonflement du visage (un gonflement du visage peut survenir chez les patients ayant reçu des injections de produits de comblement dermique au niveau du visage)

- 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)

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent 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 précisant le numéro de lot, s’il est disponible. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d’informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Comirnaty ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Les informations suivantes concernant la conservation, la péremption et l’utilisation et la manipulation sont destinées aux professionnels de santé.

N’utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l’emballage et l’étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C pendant 9 mois.

À conserver dans l’emballage d’origine, à l’abri de la lumière.

Le vaccin peut être reçu congelé entre -90 °C et -60 °C ou entre -25 °C et -15 °C. Lors de sa réception, le vaccin congelé peut être conservé entre -90 °C et -60 °C ou entre 2 °C et 8 °C.

S’il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 4 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu’à 30 °C) pendant 30 minutes.

Une fois sorti du congélateur, le flacon non ouvert peut être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C pendant une période unique d’un maximum de 10 semaines, dans la limite des 9 mois de conservation. La nouvelle date d’élimination, applicable en cas de conservation entre 2 °C et 8 °C, doit être notée sur l’emballage extérieur. Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d’éclairage intérieur.

Après dilution, conserver et transporter le vaccin entre 2 °C et 30 °C et l’utiliser dans les 12 heures. Éliminer tout vaccin non utilisé.

N’utilisez pas ce vaccin si vous remarquez la présence de particules dans la solution diluée ou une coloration anormale.

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 Comirnaty

- La substance active est un vaccin à ARNm contre la COVID-19 appelé tozinaméran. Après dilution, le flacon contient 10 doses de 0,2 mL constituées de 10 microgrammes de tozinaméran

chacune.

- Les autres composants sont :
 - ((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate) (ALC-0315)
 - 2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide (ALC-0159)
 - 1,2-Distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)
 - cholestérol
 - trométamol
 - chlorhydrate de trométamol
 - saccharose
 - eau pour préparations injectables

Comment se présente Comirnaty et contenu de l'emballage extérieur

Le vaccin est une dispersion de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9) fournie dans un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) contenant 10 doses, muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un couvercle amovible en plastique orange avec opercule en aluminium.

Présentations : 195 flacons ou 10 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricants

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Allemagne

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgique

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel:+34914909900

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Nederland

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence

européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Scannez le code à l'aide d'un appareil mobile afin d'accéder à la notice dans les différentes langues.



URL : www.comirnatyglobal.com

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://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 la santé :

Administrer Comirnaty par voie intramusculaire après dilution, selon le schéma de vaccination en 2 injections successives (de 0,2 mL chacune) espacées de 3 semaines.

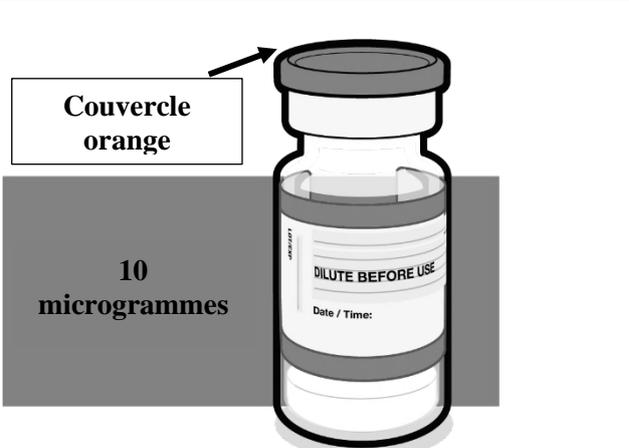
Une troisième dose peut être administrée au moins 28 jours après la deuxième dose chez les personnes sévèrement immunodéprimées.

Traçabilité

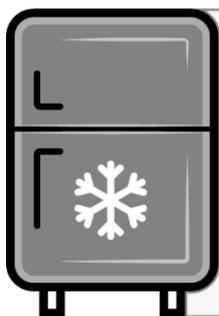
Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Instructions de manipulation

Comirnaty 10 microgrammes/dose doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la dispersion préparée.

VÉRIFICATION DE LA DOSE DE COMIRNATY 10 MICROGRAMMES/DOSE DISPERSION À DILUER POUR SOLUTION INJECTABLE (ENFANTS DE 5 À 11 ANS)	
	<ul style="list-style-type: none">• Vérifier que le flacon est muni d'un couvercle en plastique orange.• Si le flacon est muni d'un couvercle en plastique violet, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable.• Si le flacon est muni d'un couvercle en plastique gris, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion injectable.

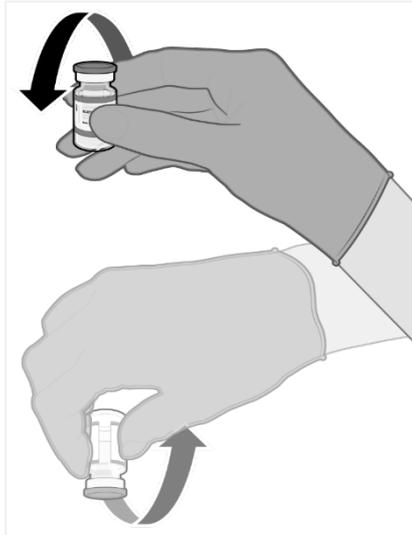
MANIPULATION AVANT UTILISATION DE COMIRNATY 10 MICROGRAMMES/DOSE DISPERSION À DILUER POUR SOLUTION INJECTABLE (ENFANTS DE 5 À 11 ANS)



À conserver pendant un maximum de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C

- Si le flacon multidose est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C ; pour une boîte de 10 flacons, la décongélation pourra prendre 4 heures. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
- Lorsque les flacons sont placés à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservés, la date de péremption doit être actualisée sur l'emballage.
- Les flacons non ouverts peuvent être conservés pendant un maximum de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C, dans la limite des 9 mois de conservation.
- Les flacons congelés peuvent également être décongelés individuellement à une température allant jusqu'à 30 °C pendant 30 minutes.
- Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 12 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C. Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

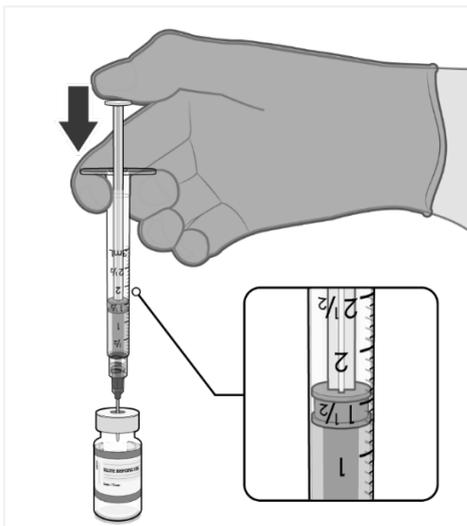
MÉLANGE AVANT DILUTION DE COMIRNATY 10 MICROGRAMMES/DOSE DISPERSION À DILUER POUR SOLUTION INJECTABLE (ENFANTS DE 5 À 11 ANS)



10 × délicatement

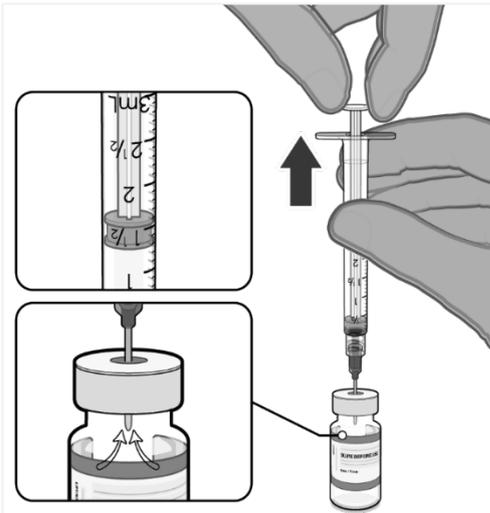
- Laisser le flacon décongelé se réchauffer à température ambiante et le retourner délicatement à 10 reprises avant la dilution. Ne pas secouer.
- Avant la dilution, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.

DILUTION DE COMIRNATY 10 MICROGRAMMES/DOSE DISPERSION À DILUER POUR SOLUTION INJECTABLE (ENFANTS DE 5 À 11 ANS)



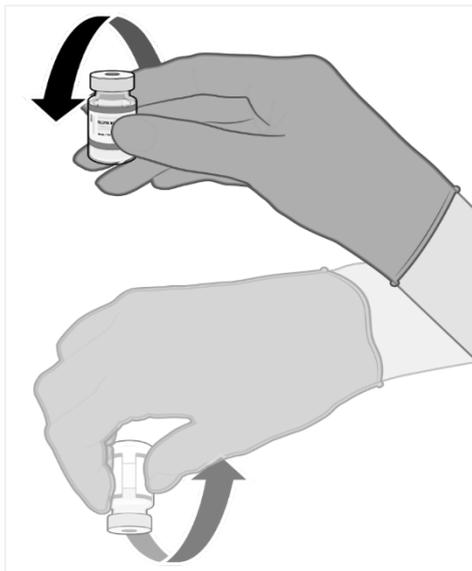
1,3 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %

- Le vaccin décongelé doit être dilué dans son flacon d'origine à l'aide de 1,3 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), en utilisant une aiguille de calibre 21 G (gauge) ou plus fine et en respectant les règles d'asepsie.



**Tirer sur le piston pour extraire
1,3 mL d'air du flacon.**

- Avant de retirer l'aiguille du bouchon du flacon, équilibrer la pression du flacon en aspirant 1,3 mL d'air dans la seringue de diluant vide.



10 × délicatement

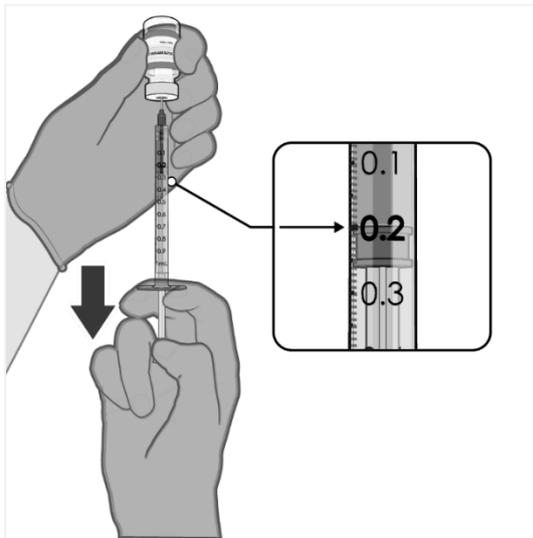
- Retourner délicatement la solution diluée à 10 reprises. Ne pas secouer.
- Le vaccin dilué doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin dilué si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.



**Inscrire la date et l'heure appropriées.
Utiliser dans les 12 heures après dilution.**

- La date et l'heure de l'expiration de la solution diluée doivent être inscrites sur les flacons dilués.
- Après dilution, le produit doit être conservé entre 2 °C et 30 °C et être utilisé dans les 12 heures.
- Ne pas congeler ni secouer la solution diluée. Si elle est conservée au réfrigérateur, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.

**PRÉPARATION DES DOSES INDIVIDUELLES DE 0,2 mL DE COMIRNATY
10 MICROGRAMMES/DOSE DISPERSION À DILUER POUR SOLUTION INJECTABLE
(ENFANTS DE 5 À 11 ANS)**



0,2 mL de vaccin dilué

- Après dilution, le flacon contient 2,6 mL, ce qui permet d'extraire 10 doses de 0,2 mL.
- En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
- Prélever 0,2 mL de Comirnaty pour les enfants âgés de 5 à 11 ans.

Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 10 doses d'un flacon unique. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres.

Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction de dix doses d'un flacon unique.

- Chaque dose doit contenir 0,2 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,2 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la dilution.

Élimination

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