

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva Injektionssuspension
COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert, adsorbiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Es handelt sich um eine Mehrdosendurchstechflasche, die 10 Dosen zu je 0,5 ml enthält.

Eine Dosis (0,5 ml) enthält 33 Antigeneinheiten (Antigen Units, AgU) inaktiviertes SARS-CoV-2-Virus^{1,2,3}.

¹ Wuhan-Stamm hCoV-19/Italy/INMI1-isl/2020

² Produziert in Vero-Zellen (Zellen der grünen Meerkatze)

³ Adsorbiert auf Aluminiumhydroxid (insgesamt 0,5 mg Al³⁺) und adjuvantiert mit insgesamt 1 mg CpG 1018 (Cytosin-Phospho-Guanin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension (Injektion)

Weiß bis nicht reinweiße Suspension (pH 7,5 ± 0,5)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva ist angezeigt für die aktive Immunisierung zur Vorbeugung gegen durch SARS-CoV-2 hervorgerufenes COVID-19 bei Personen zwischen 18 und 50 Jahren.

Dieser Impfstoff muss gemäß den amtlichen Empfehlungen verwendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Personen zwischen 18 und 50 Jahren

COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva wird intramuskulär in einer Impfschleife mit 2 Dosen zu je 0,5 ml verabreicht. Die zweite Dosis sollte 28 Tage nach der ersten Dosis verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Es gibt keine Daten zur Austauschbarkeit von COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva mit anderen Impfstoffen gegen COVID-19 zur Vervollständigung der Impfschleife. Personen, die die

erste Dosis COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva erhalten haben, sollten eine zweite Dosis COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva erhalten, um die Impfserie zu vervollständigen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Immunogenität von COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Personen

Die Sicherheit und Immunogenität von COVID-19-Impfstoff Valneva bei Personen ≥ 65 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Für Teilnehmer über 50 Jahren liegen nur sehr begrenzt Daten vor. Siehe auch Abschnitt 4.8.

Art der Anwendung

COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva muss intramuskulär verabreicht werden. Als Injektionsstelle ist der M. deltoideus des Oberarms zu bevorzugen (der nicht dominante Arm ist zu bevorzugen).

Der Impfstoff darf nicht intravaskulär, subkutan oder intradermal injiziert werden.

Der Impfstoff darf nicht in derselben Spritze mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln gemischt werden.

Vor der Verabreichung des Impfstoffs zu ergreifende Vorsichtsmaßnahmen siehe Abschnitt 4.4.

Anweisungen zur Handhabung und Beseitigung des Impfstoffs siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder hefebasierte Rückstände (d. h. Hefe-DNA, Hefe-Antigene und mannosyliertes rHA) aus dem Herstellungsverfahren des rekombinanten Humanalbumins (rHA).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit und Anaphylaxie

Anaphylaxie-Ereignisse wurden bei Impfstoffen gegen COVID-19 berichtet. Im Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffs müssen angemessene medizinische Behandlung und Überwachung stets verfügbar sein.

Nach der Impfung wird eine engmaschige Überwachung über mindestens 15 Minuten empfohlen. Personen, die auf die erste Dosis COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva mit einer Anaphylaxie reagiert haben, darf keine zweite Dosis verabreicht werden.

Angstbedingte Reaktionen

Angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagaler Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen können im Zusammenhang mit der Impfung als psychogene Reaktion auf die Injektion mit der Nadel auftreten. Es muss darauf geachtet werden, dass Verletzungen durch Ohnmacht mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen vorgebeugt wird.

Gleichzeitige Erkrankungen

Bei Personen mit akuter schwerer fiebriger Erkrankung oder akuter Infektion muss die Impfung verschoben werden. Das Vorliegen einer geringfügigen Infektion und/oder eines niedrigen Fiebers ist kein Grund für eine Verzögerung der Impfung.

Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen

Wie bei anderen intramuskulären Injektionen sollte die Impfung an Personen, die mit Antikoagulanzen behandelt werden, sowie an Personen mit Thrombozytopenie oder einer beliebigen Gerinnungsstörung (wie Hämophilie) mit Vorsicht verabreicht werden, da bei diesen Personen das Risiko von Blutungen und Blutergüssen nach einer intramuskulären Verabreichung besteht.

Immunbeeinträchtigte Personen

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität des Impfstoffs wurde bei immunbeeinträchtigten Personen einschließlich Personen, die mit Immunsuppressiva behandelt werden, nicht beurteilt. Die Wirksamkeit von COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva kann bei Personen, die mit Immunsuppressiva behandelt werden, herabgesetzt sein.

Dauer der Schutzwirkung

Die Dauer der durch den Impfstoff erzielten Schutzwirkung ist unbekannt, da sie derzeit noch in laufenden klinischen Studien ermittelt wird.

Einschränkungen der Effektivität des Impfstoffs

Ein vollständiger Impfschutz besteht erst 14 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis. Wie bei allen Impfstoffen erzielen möglicherweise nicht alle mit COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva geimpften Personen eine Schutzwirkung (siehe Abschnitt 5.1).

Sonstige Bestandteile

Kalium

Dieser Impfstoff enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis zu 0,5 ml, d. h. er ist nahezu „kaliumfrei“.

Natrium

Dieser Impfstoff enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis zu 0,5 ml, d. h. er ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Verabreichung von COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine Erfahrungen mit der Verwendung von COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva bei Schwangeren. Tierversuche deuten nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen hinsichtlich Schwangerschaft, embryo-fetaler Entwicklung, Entbindung oder postnataler Entwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3).

Die Verabreichung von COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva während der Schwangerschaft sollte nur erwogen werden, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken für Mutter und Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva in die Muttermilch übergeht.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien deuten nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen hinsichtlich reproduktiver Toxizität hin (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch können einige der in Abschnitt 4.8 aufgeführten Wirkungen die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva (VLA2001) wurde anhand einer Zwischenanalyse einer laufenden Studie im Vereinigten Königreich an gesunden erwachsenen Teilnehmern (bzw. Teilnehmern mit stabiler Erkrankung) ab 18 Jahren beurteilt. 2.972 Teilnehmer wurden randomisiert der verblindeten Verabreichung von VLA2001 (n = 1.977) oder dem Vergleichsimpfstoff AZD1222 (n = 995) zugewiesen; 1.040 Teilnehmer im Alter von 18 bis 30 Jahren erhielten VLA2001 offen. Das mittlere Alter der Teilnehmer lag bei 33 Jahren; weniger als 1% war über 50 Jahre alt.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in den Schlüsselstudien waren Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (76,4%), Ermüdung (57,3%), Schmerzen an der Injektionsstelle (52,9%), Kopfschmerz (40,6%), Muskelschmerz (44,0%) und Übelkeit/Erbrechen (14,8%). Der Großteil der Nebenwirkungen war leicht und klang innerhalb von 2 Tagen nach der Impfung ab. Die Inzidenz und Schwere der Nebenwirkungen waren nach der ersten und zweiten Dosis ähnlich. Sie nahmen mit zunehmendem Alter tendenziell ab.

COVID-19-Impfstoff Valneva schien bei Teilnehmern ab 30 Jahren weniger reaktogen als Vaxzevria.

Tabellarisierte Liste der Nebenwirkungen

Die berichteten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank und gemäß den folgenden Häufigkeitseinteilungen aufgeführt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

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

Sehr selten ($< 1/10\ 000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 1. Nebenwirkungen aus Schlüsselstudien

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Lymphadenopathie
	Selten	Thrombozytopenie

Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Schwindelgefühl, Parästhesien, Dysgeusie, Synkope, Hypoästhesie, Migräne
Augenerkrankungen	Selten	Photophobie
Gefäßerkrankungen	Selten	Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Häufig	Oropharyngealer Schmerz
Gastrointestinale Erkrankungen	Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen
	Gelegentlich	Diarrhoe, Abdominalschmerz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Hyperhidrose, Ausschlag
	Selten	Urtikaria
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Sehr häufig	Myalgie
	Gelegentlich	Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Erschöpfung, Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle
	Häufig	Pruritus an der Injektionsstelle, Induration an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Fieber
Untersuchungen	Gelegentlich	Erhöhte Erythrozytensedimentationsrate

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer [Nebenwirkung](#) über nationale Meldesystem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, A-1200 WIEN, Website: <https://www.basg.gv.at/> anzuzeigen und soweit verfügbar, die Chargennummer anzugeben.

4.9 Überdosierung

In den klinischen Studien wurde kein Fall von Überdosierung berichtet.

Im Fall einer Überdosierung wird die Überwachung der Vitalparameter und gegebenenfalls eine symptomatische Behandlung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Virale Impfstoffe, andere virale Impfstoffe, ATC-Code: J07BX03

Wirkmechanismus

COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva (VLA2001) ist ein gereinigter, inaktivierter und adjuvantierter Ganzvirus-Impfstoff gegen SARS-CoV-2 (Wuhan-Stamm hCoV-19/Italy/INMI1-isl/2020), der in Vero-Zellen gezüchtet wird.

Durch das Herstellungsverfahren für den Impfstoff ist das Virus zur Vermehrung unfähig und präsentiert intakte Spike-Proteine auf der Virenoberfläche. Adjuvantien werden hinzugefügt, um die Stärke der durch den Impfstoff vermittelten Immunantwort zu erhöhen.

Nach der Verabreichung induziert VLA2001 SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörper sowie zelluläre Immunantworten (Th1) gegen das Spike-Protein und andere Oberflächenproteine, die zum Schutz gegen COVID-19 beitragen können. Durch Verwendung dieses Impfstoffs ist die zelluläre Immunantwort also nicht auf das S-Protein beschränkt, sondern auch gegen andere Oberflächenantigene von SARS-CoV-2 gerichtet. Es gibt keine Daten zur Induktion einer humoralen Immunreaktion gegen Antigene von SARS-CoV-2 jenseits des S-Proteins bei Menschen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Immunogenität

Die Wirksamkeit des COVID-19-Impfstoffs (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva (VLA2001) basiert auf einem Immunobridging-Ansatz von Immunreaktionen auf den zugelassenen Vektorimpfstoff ChAdOx1-S (rekombinant), dessen Impfstoffwirksamkeit nachgewiesen ist.

Schlüsselstudie VLA2001-301

Die Immunogenität von COVID-19-Impfstoff Valneva wird in einer im Vereinigten Königreich durchgeführten laufenden, randomisierten, beobachterverblindeten, aktiv kontrollierten Schlüsselstudie der Phase III zur Überlegenheit beurteilt, um die Immunogenität und Sicherheit von VLA2001 gegen COVID-19 im Vergleich zu COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant]) (zugelassener Vektor-Impfstoff gegen COVID-19) bei gesunden erwachsenen Männern und Frauen (bzw. Teilnehmerinnen und Teilnehmern mit stabiler Erkrankung) ab 18 Jahren zu untersuchen. Insgesamt unterzogen sich 4.181 Teilnehmer dem Screening; 2.975 Teilnehmer (≥ 30 Jahren) wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert einer 2-Dosen-Impfserie mit VLA2001 ($n = 1.978$) oder COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant]) ($n = 997$), jeweils im Abstand von 28 Tagen, zugewiesen. Zudem wurden 1.042 Teilnehmer im Alter von 18 – 29 Jahren in eine nicht randomisierte Behandlungsgruppe aufgenommen und erhielten VLA2001 offen. Immunogenität und Sicherheit werden bis Monat 12 nach der Erstimpfung beurteilt.

Demografische Angaben und Eigenschaften zu Baseline

Die Immunogenitäts-Population (IMM) wurde definiert als alle randomisierten und geimpften Teilnehmer der IMM-Untergruppe für die Beurteilung des primären Endpunkts, die seronegativ für SARS-CoV-2 waren und mindestens eine beurteilbare, nach Baseline vorgenommene Messung des Antikörpertiters nach Impfung aufwiesen.

Für die Analysen der Immunogenität wurden Proben von 990 Teilnehmern des randomisierten Studienabschnitts ($n = 492$ VLA2001 und $n = 498$ COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant])) untersucht, die bei Baseline seronegativ waren. Das mittlere Alter in der IMM-Population lag bei 36,1 Jahren in der Gruppe mit VLA2001 und bei 35,8 Jahren in der Gruppe mit ChAdOx1-S [rekombinant]. In beiden Gruppen waren mehr Männer als Frauen vertreten (55,3% vs. 44,3% in der Gruppe mit VLA, 58,8% vs. 41,2% in der Gruppe mit ChAdOx1-S [rekombinant]). Der Großteil der Teilnehmer in beiden Behandlungsgruppen war weiß (95,1% in der Gruppe mit VLA, 93,6% in der Gruppe mit ChAdOx1-S [rekombinant]).

Die „per protocol“(PP)-Population umfasste alle Teilnehmer der IMM-Population, bei denen es zu keinen schweren Verstößen gegen den Prüfplan kam, die die Immunantwort beeinträchtigten ($n = 489$ der Teilnehmer der Gruppe VLA2001 und $n = 498$ Teilnehmer der Gruppe mit COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant])) erfüllten die Kriterien).

Ko-primäre Endpunkte

Die ko-primären Endpunkte zur Immunogenität wurden definiert als Überlegenheit hinsichtlich der geometrischen Mittel der Titer (GMT) in der IMM-Population sowie Nichtunterlegenheit hinsichtlich der Serokonversionsrate (definiert als 4-facher Anstieg gegenüber Baseline) SARS-CoV-2-spezifischer neutralisierender Antikörper zwei Wochen nach der zweiten Impfung (d. h. Tag 43) bei Erwachsenen ab 30 Jahren (PP-Population).

GMT neutralisierender Antikörper an Tag 43

Tabelle 1 zeigt den GMT neutralisierender Antikörper an Tag 43 in der Immunogenitäts-Population. Alle in diese Analyse aufgenommenen Teilnehmer hatten zu Baseline ND50-Werte unter der Nachweisgrenze.

Tabelle 1: Neutralisierende Antikörper gegen SARS-CoV-2 (ND50) an Tag 1 und Tag 43; ko-primäre Analyse (IMM-Population)

Behandlungsgruppe		VLA2001 (n = 492)	COVID-19- Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant]) (n = 498)	Gesamt (n = 990)
Tag 43	n	492	493	985
	GMT (95%-KI)	803,5 (748,48, 862,59)	576,6 (543,59, 611,66)	680,6 (649,40, 713,22)
	GMT- Verhältnis (95%-KI)			1,39 (1,25, 1,56)
	Mittel	867,0	553,0	659,0
	Min., Max.	31, 12.800	66, 12.800	31, 12.800
	p-Wert ¹			< 0,0001

GMT: Geometrisches Mittel der Titer, GMT-Verhältnis: GMT VLA2001/GMT COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant]), KI: Konfidenzintervall

¹ p-Wert und KI berechnet anhand eines zweiseitigen t-Tests an log10-transformierten Daten

Serokonversionsraten an Tag 43

Tabelle 2 zeigt Serokonversionsraten an Tag 43 in der „per protocol“-Population.

Tabelle 2: Anteil der Teilnehmer mit Serokonversion in Bezug auf neutralisierende Antikörper an Tag 43 (PP-Population)

Behandlungsgruppe	VLA2001 (N = 492)	COVID-19- Impfstoff (ChAdOx1- S [rekombina nt]) (N = 498)	Gesamt (N = 990)
Anzahl der Patienten mit geeigneten Proben beim Termin	456	449	905
Patienten mit Serokonversion an Tag 43			
n (%)	444 (97,4)	444 (98,9)	888 (98,1)
95%-KI ¹	(0,954, 0,986)	(0,974, 0,996)	(0,970, 0,989)
p-Wert ²			0,0911
95%-KI für Differenz ²			(-0,033, 0,002)

Hinweis: Serokonversion ist definiert als ≥ 4 -facher Anstieg der Titerwerte für SARS-CoV-2-spezifische neutralisierende Antikörper zwischen Tag 1 und den Zeitpunkten der Probenahme nach Impfung (für die erste Zwischenanalyse: Tag 1 und Tag 43). Es werden nur die Raten an Tag 43 dargestellt (alle Werte an Tag 1 sind „0“).

KI: Konfidenzintervall

¹ Exaktes 95%-Clopper-Pearson-Konfidenzintervall für den Anteil.

² P-Wert oder zweiseitiges KI für die Differenz der Anteile (VLA2001 minus COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant])) an Teilnehmern mit Serokonversion bei den einzelnen Terminen.

Bei Beurteilung als sekundärer Endpunkt waren die x-fachen Anstiege der GMT für neutralisierende Antikörper an Tag 43 im Vergleich zu Baseline 25,9 (95%-KI: 24,14, 27,83) in der Gruppe mit VLA2001 und 18,6 (95%-KI: 17,54, 19,73) in der Gruppe mit COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant]) ($p < 0,0001$) (IMM-Population, Ergebnisse in PP-Population sind ähnlich).

Sekundäre Endpunkte

Ähnlich wie bei den neutralisierenden Antikörpern wurde an Tag 43 ein höherer GMT von S-Protein-bindenden Antikörpern (IgG-ELISA) in der Gruppe mit VLA2001 (GMT 2.361,7 [95%-KI: 2.171,08, 2.569,11]) im Vergleich zur Gruppe mit COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant]) beobachtet (GMT 2.126,4 [95%-KI: 1.992,42, 2.269,45]) (IMM-Population, Ergebnisse in PP-Population sind ähnlich). An Tag 43 lag die Serokonversion in Bezug auf S-Protein bindende IgG-Antikörper bei 98,0% (95%-KI: 0,963, 0,990) für VLA2001 und 98,8% (95%-KI: 0,974, 0,996) für COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant]) (IMM-Population, Ergebnisse in PP-Population sind ähnlich). Die Anzahl der Teilnehmer mit ≥ 2 -fachem, ≥ 10 -fachem und ≥ 20 -fachem Anstieg des Titers von S-Protein bindenden Antikörpern an Tag 43 waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich und lagen bei beinahe 100 % für einen ≥ 2 -fachen Anstieg und 90% oder mehr für einen ≥ 10 -fachen und ≥ 20 -fachen Anstieg.

Die zelluläre Immunantwort wurde durch die Induktion breiter T-Zell-Antworten durch VLA2001 demonstriert. Antigenspezifisches Interferon-gamma produzierende T-Zellen waren dabei reaktiv (definiert als normalisierte Spot Forming Units ≥ 6 in einem ELISpot-Test der Interferon-gamma produzierenden T-Zellen) gegen die volle Sequenz des Spike-Proteins bei 74,3%, gegen das Nucleocapsid-Protein bei 45,9%, und gegen das Membranprotein bei 20,3% der Teilnehmer in der PBMC-Untergruppe der IMM-Population an Tag 43 (Ergebnisse in der PP-Population sind ähnlich).

Die nach nur einer Impfung mit VLA2001 gemessenen Antikörperantworten waren niedriger als nach zwei Impfungen mit VLA2001. Das deutet darauf hin, dass die zweite Impfung mit VLA2001 notwendig ist, um robuste Antikörperspiegel bei zu Baseline negativen Patienten zu induzieren und so gegen durch SARS-CoV-2 hervorgerufenes COVID-19 zu schützen.

Zum Zeitpunkt der mittleren Nachbeobachtung von 151 Tagen traten bei Studienteilnehmern, die zwei Dosen VLA2001 erhalten hatten, bei den 18-29 Jährigen 87 (8,4%) Fälle von COVID-19 auf (exploratorischer Endpunkt) und bei den ≥ 30 Jährigen 139 (7%) Fälle. 60 (6%) Fälle traten bei Teilnehmern auf, die zwei Dosen COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant]) erhielten. Alle Fälle von COVID-19 wurden vom Prüfarzt als leicht bis mittelschwer beurteilt. Es gab keine schweren Fälle von COVID-19.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Vorbeugung gegen COVID-19 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den durchgeführten konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Die intramuskuläre Verabreichung des Impfstoffs zu drei Zeitpunkten im Abstand von je 2 Wochen (Tag 1, 15 und 29) wurde von Ratten gut vertragen. Die Studie zeigte mikroskopische Befunde, die nach einem dreiwöchigen behandlungsfreien Zeitraum weiterhin vorlagen, wobei die verringerte Inzidenz an den Verabreichungsstellen und der Milz verglichen mit der Inzidenz vor dem behandlungsfreien Zeitraum auf eine teilweise Genesung hindeutet. Die Beobachtungen können als physiologische und immunologische Antwort auf den Impfstoff angesehen werden.

Genotoxizität/Karzinogenität

Es wurden keine Studien zur Genotoxizität oder Karzinogenität durchgeführt. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Bestandteile des Impfstoffs genotoxisches Potenzial aufweisen.

Reproduktionstoxizität

Eine Studie zur Reproduktionstoxizität, in der VLA2001 bei weiblichen Han Wistar-Ratten untersucht wurde, zeigte, dass VLA2001 keine Auswirkungen auf die reproduktiven Parameter, die Geburt oder die Entwicklung der Föten hatte. Es liegen keine Daten zur Plazentagängigkeit des Impfstoffs oder dem Übergang in die Milch vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat wasserfrei (E339)
Monokaliumphosphat wasserfrei (E340)
Kaliumchlorid (E508)
Wasser für die Injektion

Rekombinantes Humanalbumin (rHA), hergestellt in Hefe (*Saccharomyces cerevisiae*).

Adjuvantien siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder verdünnt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Mehrdosendurchstechflaschen

18 Monate bei Lagerung im Kühlschrank (2 °C – 8 °C).

Nach dem ersten Öffnen

- entweder bis zu 6 Stunden bei Lagerung unter 25 °C
- oder bis zu 48 Stunden bei Lagerung zwischen 2 und 8 °C und höchstens 2,5 Stunden bei Raumtemperatur (15 – 25 °C)

Nicht einfrieren.

Die chemische und physische Gebrauchsstabilität des Impfstoffs wurde für einen Zeitraum von 6 Stunden in der Mehrdosendurchstechflasche bei Lagerung unter 25 °C oder für bis zu 48 Stunden bei

Lagerung zwischen 2 und 8 °C und höchstens 2,5 Stunden bei Raumtemperatur (15 – 25 °C) demonstriert. Nach diesem Zeitraum muss die Mehrdosendurchstechflasche entsorgt werden.

COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva enthält keine Konservierungsstoffe. Zur Entnahme der Dosen aus der Mehrdosendurchstechflasche müssen aseptische Techniken angewendet werden. Aus mikrobiologischer Sicht muss der Impfstoff nach dem ersten Öffnen (erstes Durchstechen mit der Nadel) umgehend verwendet werden. Wird er nicht umgehend verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung während des Gebrauchs verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Mehrdosendurchstechflasche

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

Mehrdosendurchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ungeöffneter COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva ist für insgesamt 6 Stunden bei 25 °C stabil. Dies ist keine empfohlene Umgebungsbedingung für die Lagerung oder den Versand, kann aber als Richtlinie für Entscheidungen hinsichtlich der Verwendung im Fall kurzzeitiger Temperaturabweichungen während der Lagerung bei 2 °C – 8 °C dienen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Injektionssuspension in einer Mehrdosendurchstechflasche (Glasart 1) mit Stopfen (Flurotec-beschichtetes Bromobutyl) und Aluminiumversiegelung mit einer Flip-off-Kappe aus Kunststoff.

Jede Durchstechflasche enthält 10 Dosen zu je 0,5 ml.

Packungsgröße: 10 Mehrdosendurchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Impfstoff muss von einer geschulten medizinischen Fachkraft unter Anwendung aseptischer Techniken vorbereitet und verabreicht werden, um die Sterilität jeder Dosis zu gewährleisten.

Lagerung und Handhabung

- Der Impfstoff wird gebrauchsfertig geliefert.
- Ungeöffnete Mehrdosendurchstechflaschen sollten bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Mehrdosendurchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Während des Gebrauchs kann der Impfstoff bei 2 °C bis 25 °C aufbewahrt werden.
- Nach dem ersten Durchstechen (Öffnung) bei Lagerung unter 25 °C innerhalb von 6 Stunden verwenden oder innerhalb von bis zu 48 Stunden, wenn der Impfstoff bei 2 bis 8 °C und höchstens 2,5 Stunden lang bei Raumtemperatur (15 – 25 °C) gelagert wird. Datum und Uhrzeit der ersten Öffnung auf dem Etikett der Durchstechflasche vermerken.
- Wenn dieser Impfstoff nach dem ersten Durchstechen nicht innerhalb der oben genannten Zeiträume verwendet wird, muss er entsorgt werden.

Vorbereitung

- Vor dem Gebrauch mehrmals schwenken, um eine gleichmäßige Suspension zu erhalten. Nicht schütteln.
- Der Impfstoff muss vor Verabreichung mittels Sichtprüfung auf Fremdkörperteilchen und Verfärbungen überprüft werden. Bei Verfärbungen oder Vorhandensein von Fremdkörperteilchen entsorgen.
- COVID-19-Impfstoff (inaktiviert, adjuvantiert) Valneva darf nicht mit anderen Arzneimitteln vermischt oder in derselben Spritze verdünnt werden.

Verabreichung

- Den Stopfen der Durchstechflasche unter Anwendung aseptischer Techniken mit einem antiseptischen Einwegtupfer reinigen.
- Für jede Person eine separate sterile Kanüle und Spritze zur Verabreichung verwenden.
- Spritze und/oder Kanülenkombination mit geringem Totvolumen verwenden. Das kombinierte Totvolumen für alle Dosen muss ≤ 30 Mikroliter (μl) betragen, um 10 Dosen zu entnehmen. Die Vorrichtung muss für die intramuskuläre Injektion geeignet sein und eine Kanülengröße von maximal 21 Gauge aufweisen.
- Bei Verwendung standardmäßiger Spritzen und Kanülen mit kombiniertem Totvolumen über 30 Mikroliter reicht das Volumen gegebenenfalls nicht aus, um eine zehnte Dosis aus einer Durchstechflasche zu entnehmen.
- 0,5 ml Impfstoff aufziehen.
- Als Injektionsstelle ist der Muskel des Oberarms zu bevorzugen.
- Der Impfstoff darf nicht intravaskulär, subkutan oder intradermal injiziert werden.
- Wenn das in der Durchstechflasche verbleibende Restvolumen nicht für eine volle Dosis von 0,5 ml ausreicht, muss die Durchstechflasche und etwaiges Restvolumen entsorgt werden.
- Es dürfen keinesfalls Impfstoffreste aus verschiedenen Durchstechflaschen zusammengeführt werden.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Valneva Austria GmbH
Campus Vienna Biocenter 3
1030 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1624/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Juni 2022

10. STAND DER INFORMATION

25.11.2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.