

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato) Valneva, sospensione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (inattivato, adiuvato, adsorbito)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino multidose contenente 10 dosi da 0,5 mL.

Una dose (0,5 mL) contiene 33 unità antigeniche (UAg) di virus SARS-CoV-2 inattivato^{1,2,3}.

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

² Prodotto su cellule Vero (cellule di cercopiteco gialloverde)

³ Adsorbito su idrossido di alluminio (0,5 mg di Al³⁺ in totale) e adiuvato da 1 mg di CpG 1018 (citosina fosfo-guanina) in totale.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile (iniezione)

Sospensione da bianca a biancastra (pH 7,5 ± 0,5)

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato) Valneva è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età compresa tra 18 e 50 anni.

L'uso di questo vaccino deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di età compresa tra i 18 e i 50 anni

Il vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato) Valneva viene somministrato per via intramuscolare come ciclo di 2 dosi da 0,5 mL ciascuna. La seconda dose deve essere somministrata 28 giorni dopo la prima dose (vedere i paragrafi 4.4 e 5.1).

Non ci sono dati disponibili sull'intercambiabilità del vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato) Valneva con altri vaccini anti-COVID-19 per il completamento del ciclo di vaccinazione. I soggetti che hanno ricevuto una prima dose di vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato) Valneva devono

ricevere la seconda dose di vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato) Valneva per completare il ciclo di vaccinazione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'immunogenicità del vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato) Valneva nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Popolazione anziana

La sicurezza e l'immunogenicità del vaccino COVID-19 Valneva negli adulti di età ≥ 65 anni non sono state ancora stabilite. Sono attualmente disponibili dati molto limitati relativi a soggetti con più di 50 anni di età. Vedere anche il paragrafo 4.8.

Modo di somministrazione

Vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato) Valneva deve essere somministrato per via intramuscolare. Il sito preferito è il muscolo deltoide del braccio (preferibilmente nel braccio non dominante).

Non iniettare il vaccino per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

Il vaccino non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.

Per le precauzioni da adottare prima della somministrazione del vaccino, vedere il paragrafo 4.4.

Per le istruzioni sulla manipolazione e lo smaltimento del vaccino, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o a residui derivati dal lievito (cioè DNA del lievito, antigeni del lievito e rHA mannosilato) a seguito del processo di produzione dell'albumina umana ricombinante (rHA).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità e anafilassi

Sono stati segnalati eventi di anafilassi con i vaccini anti-COVID-19. In caso di reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino, devono essere sempre prontamente disponibili un trattamento e una supervisione medica adeguati.

Si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti dopo la vaccinazione. La seconda dose del vaccino non deve essere somministrata a coloro che hanno manifestato anafilassi alla prima dose del vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato) Valneva.

Reazioni correlate all'ansia

Reazioni correlate all'ansia, tra cui reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni dovute allo stress possono verificarsi in associazione alla vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione con ago. È importante che vengano adottate le dovute precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattia febbrile acuta severa o da infezione acuta. La presenza di un'infezione lieve e/o di febbre di lieve entità non deve comportare il rinvio della vaccinazione.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per le altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela ai soggetti in terapia anticoagulante o che presentano trombocitopenia o disturbi della coagulazione (come l'emofilia), poiché, a seguito di una somministrazione per via intramuscolare, in questi soggetti possono verificarsi eventi di sanguinamento o lividi.

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino non sono state valutate in soggetti immunocompromessi, compresi quelli sottoposti a terapia immunosoppressiva. L'efficacia del vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato) Valneva potrebbe essere inferiore nei soggetti immunodepressi.

Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota, in quanto ancora in via di determinazione negli studi clinici in corso.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

La protezione potrebbe non essere completa fino a 14 giorni dopo la somministrazione della seconda dose. Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con il vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato) Valneva potrebbe non proteggere tutti i soggetti vaccinati (vedere il paragrafo 5.1).

Eccipienti

Potassio

Questo vaccino contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose da 0,5 mL; cioè è essenzialmente "senza potassio".

Sodio

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 0,5 mL; cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La somministrazione concomitante del vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato) Valneva con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono esperienze sull'uso del vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato) Valneva in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere il paragrafo 5.3).

La somministrazione del vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato) Valneva in gravidanza deve essere presa in considerazione solo quando i potenziali benefici superano i potenziali rischi per la madre e per il feto.

Allattamento

Non è noto se il vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato, adsorbito) Valneva sia escreto nel latte materno.

Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere il paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato) Valneva non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza del vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato) Valneva (VLA2001) è stata valutata da un'analisi ad interim di uno studio in corso nel Regno Unito in soggetti adulti sani (o con una condizione medica stabile) di età pari o superiore a 18 anni. Sono stati randomizzati 2 972 soggetti a ricevere VLA2001 (n=1 977) o il comparatore AZD1222 (n=995) in cieco, mentre 1 040 soggetti di età compresa tra 18 e 30 anni hanno ricevuto VLA2001 in aperto. L'età mediana dei partecipanti era di 33 anni e meno dell'1% aveva più di 50 anni.

Le reazioni avverse più frequentemente riportate negli studi pivotal sono state: dolorabilità in sede di iniezione (76,4%), stanchezza (57,3%), dolore in sede di iniezione (52,9%), cefalea (40,6%), mialgia (44,0%) e nausea/vomito (14,8%). La maggior parte delle reazioni avverse è stata lieve e si è risolta entro 2 giorni dalla vaccinazione. L'incidenza e la severità delle reazioni avverse sono state simili dopo la prima e la seconda dose. Tendevano a ridursi con l'incremento dell'età.

Il vaccino COVID-19 Valneva è apparso meno reattogeno di Vaxzevria nei soggetti di età pari o superiore a 30 anni.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate sono elencate per classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e secondo le seguenti categorie di frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1\ 000$ e $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10\ 000$ e $< 1/1\ 000$)

Molto raro ($< 1/10\ 000$)

Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Tabella 1. Reazioni avverse nello studio clinico pivotal

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Linfoadenopatia
	Rara	Trombocitopenia
Patologie del sistema nervoso	Molto comuni	Cefalea
	Non comune	Capogiro, parestesia, disgeusia, sincope, ipoestesia, emicrania
Patologie dell'occhio	Rara	Fotofobia
Patologie vascolari	Rara	Tromboflebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dolore orofaringeo
Patologie gastrointestinali	Molto comuni	Nausea, vomito
	Non comune	Diarrea, dolore addominale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Iperidrosi, eruzione cutanea
	Rara	Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comuni	Mialgia
	Non comune	Dolore alle estremità, spasmi muscolari, artralgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comuni	Stanchezza, dolorabilità in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione
	Comune	Prurito in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, gonfiore in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, piressia
Esami diagnostici	Non comune	Aumento della velocità di sedimentazione dei globuli rossi

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#), includendo il numero di lotto, se disponibile.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio, si raccomandano il monitoraggio delle funzioni vitali e l'eventuale trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini virali, altri vaccini virali, codice ATC: J07BX03

Meccanismo d'azione

Il vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato) Valneva (VLA2001) è un vaccino purificato, inattivato e adiuvato con virus intero SARS-CoV-2 (ceppo Wuhan hCoV-19/Italy/INMI1-isl/2020) cresciuto su cellule Vero.

Il processo di produzione del vaccino rende il virus incapace di replicarsi e fornisce proteine spike intatte sulla superficie del virus. Vengono aggiunti adiuvanti per aumentare l'entità delle risposte immunitarie mediate dal vaccino.

A seguito della somministrazione, il vaccino VLA2001 stimola gli anticorpi neutralizzanti il SARS-CoV-2 e le risposte immunitarie cellulari (Th1) dirette contro la spike e altre proteine di superficie, che possono contribuire alla protezione contro COVID-19. Utilizzando questo vaccino, la risposta immunitaria cellulare non è quindi limitata alla proteina S, ma è diretta anche contro altri antigeni di superficie di SARS-CoV-2. Non sono disponibili dati nell'uomo sulla stimolazione di risposte immunitarie umorali dirette contro antigeni di SARS-CoV-2 diversi dalla proteina S.

Effetti farmacodinamici

Immunogenicità

La dimostrazione di efficacia clinica del vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato) Valneva (VLA2001) si basa su un approccio di immunobridging delle risposte immunitarie rispetto al vaccino anti-COVID-19 a vettore virale ChAdOx1-S (ricombinante) autorizzato, per il quale l'efficacia è stata dimostrata.

Studio pivotal VLA2001-301

L'immunogenicità del vaccino COVID-19 Valneva è stata valutata in uno studio pivotal in corso di superiorità di Fase 3, randomizzato, in cieco per l'osservatore, con controllo attivo condotto nel Regno Unito per valutare l'immunogenicità e la sicurezza di VLA2001 contro COVID-19 rispetto al vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante]) (vaccino a vettore virale anti-COVID-19 autorizzato) in soggetti adulti sani (o con una condizione medica stabile) di entrambi i sessi di età pari o superiore a 18 anni. In totale sono stati esaminati 4 181 soggetti, 2 975 soggetti (≥ 30 anni) sono stati randomizzati (con rapporto 2:1) a ricevere 2 dosi di vaccino VLA2001 (n=1 978) o di vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante]) (n=997) con una distanza di 28 giorni tra le dosi. Inoltre, 1 042 soggetti di età compresa tra 18 e 29 anni sono stati inseriti in un gruppo di trattamento non randomizzato per ricevere il vaccino VLA2001 in aperto. L'immunogenicità e la sicurezza saranno valutate fino al 12° mese successivo alla prima vaccinazione.

Caratteristiche al basale e demografiche

La popolazione di immunogenicità (IMM) è stata definita in modo da includere tutti i soggetti randomizzati e vaccinati del sottogruppo IMM per la valutazione dell'endpoint primario che erano sieronegativi al SARS-CoV-2 e avevano almeno una misurazione valutabile del titolo anticorpale successiva al basale dopo la vaccinazione.

Per le analisi di immunogenicità, sono stati analizzati i campioni di 990 soggetti della parte di studio randomizzata (n = 492 per il vaccino VLA2001 e n = 498 per il vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante])) sieronegativi al basale. L'età media nella popolazione IMM era di 36,1 anni per il gruppo VLA2001 e di 35,8 anni per il gruppo ChAdOx1-S [ricombinante]. Entrambi i gruppi comprendevano un numero superiore di soggetti di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile (rispettivamente 55,3% contro 44,3% nel gruppo VLA e 58,8% contro 41,2% nel gruppo ChAdOx1-S [ricombinante]). Per la maggior parte, i soggetti in entrambi i gruppi di trattamento erano bianchi (rispettivamente 95,1% nel gruppo VLA e 93,6% nel gruppo ChAdOx1-S [ricombinante]).

La popolazione da protocollo (PP) comprendeva tutti i soggetti della popolazione IMM che non presentavano violazioni importanti del protocollo che avessero un impatto sulla risposta immunitaria (n = 489 partecipanti per il vaccino VLA2001 e n = 498 per il vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante])) soddisfacevano i criteri).

Endpoint co-primari

Gli endpoint co-primari di immunogenicità sono stati definiti come superiorità in termini di titoli medi geometrici (GMT) nella popolazione IMM e non-inferiorità del tasso di sieroconversione (definito come un aumento di 4 volte rispetto al basale) degli anticorpi neutralizzanti specifici per SARS-CoV-2, due settimane dopo la seconda dose di vaccino (cioè al giorno 43) negli adulti di età pari o superiore a 30 anni (popolazione PP).

GMT di anticorpi neutralizzanti al giorno 43

La tabella 1 mostra il valore GMT degli anticorpi neutralizzanti al giorno 43 nella popolazione di immunogenicità. Tutti i soggetti inclusi in questa analisi avevano valori di ND50 al basale inferiori al limite di rilevazione.

Tabella 1: Anticorpi neutralizzanti specifici per SARS-CoV-2 (ND50) al giorno 1 e al giorno 43; analisi co-primaria (popolazione IMM)

Gruppo di trattamento	VLA2001 (n = 492)	Vaccino COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante])	Totale (n = 990)
------------------------------	------------------------------	--	-----------------------------

			(n = 498)	
Giorno 43	n	492	493	985
	GMT (95% IC)	803,5 (748,48, 862,59)	576,6 (543,59, 611,66)	680,6 (649,40, 713,22)
	Rapporto GMT (95% IC)			1,39 (1,25, 1,56)
	Mediana	867,0	553,0	659,0
	Min, Max	31, 12 800	66, 12 800	31, 12 800
	valore-p ¹			< 0,0001

GMT: Titolo medio geometrico, rapporto GMT: GMT VLA2001/GMT vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante]), IC: intervallo di confidenza

¹ valore-p e IC calcolati utilizzando un t-test a due facce applicato ai dati trasformati in log10.

Tassi di sieroconversione al giorno 43

La tabella 2 mostra i tassi di sieroconversione al giorno 43 nella popolazione da protocollo.

Tabella 2: Percentuale di soggetti con sieroconversione in termini di anticorpi neutralizzanti al giorno 43 (popolazione PP)

Gruppo di trattamento	VLA2001 (N = 492)	Vaccino anti- COVID-19 (ChAdOx1- S [ricombinan te]) (N = 498)	Totale (N = 990)
Numero di pazienti con campioni idonei alla visita	456	449	905
Soggetti con sieroconversione al giorno 43			
n (%)	444 (97,4)	444 (98,9)	888 (98,1)
95% IC ¹	(0,954, 0,986)	(0,974, 0,996)	(0,970, 0,989)
valore-p ²			0,0911
95% IC per differenza ²			(-0,033, 0,002)

Nota: la sieroconversione è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto ai livelli di titolo anticorpale neutralizzante specifico per SARS-CoV-2 tra il giorno 1 e i momenti di prelievo dei campioni successivi alla vaccinazione (per la prima analisi ad interim: giorno 1 e giorno 43). Vengono visualizzate solo le percentuali al giorno 43 (tutti i valori al giorno 1 sono "0").

IC: Intervallo di confidenza

¹ Intervallo di confidenza esatto del 95% Clopper-Pearson per la proporzione.

² Il valore P o l'IC a due facce è dovuto alla differenza nelle proporzioni (vaccino VLA2001-vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante])) dei partecipanti con sieroconversione a ogni singola visita.

Quando sono stati valutati come endpoint secondari, gli aumenti GMT degli anticorpi neutralizzanti al Giorno 43 rispetto al basale sono risultati essere pari a 25,9 volte (IC 95%: 24,14, 27,83) nel gruppo VLA2001 e 18,6 volte (IC 95%: 17,54, 19,73) nel gruppo del vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante]) ($p < 0,0001$) (popolazione IMM; risultati simili nella popolazione PP).

Endpoint secondari

Analogamente agli anticorpi neutralizzanti, al giorno 43 è stato osservato un valore GMT più elevato di anticorpi leganti la proteina S (IgG ELISA) nel gruppo VLA2001 (GMT 2 361,7 (IC 95%: 2 171,08, 2 569,11) rispetto al gruppo del vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante])

(GMT 2 126,4 (IC 95%: 1 992,42, 2 269,45)) (popolazione IMM, risultati simili nella popolazione PP). Al giorno 43, la sierconversione in termini di anticorpi IgG leganti la proteina S è stata del 98,0% (IC 95%: 0,963, 0,990) per VLA2001 e 98,8% (IC 95%: 0,974, 0,996) per il vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante]) (popolazione IMM, risultati simili nella popolazione PP). Il numero di soggetti con un aumento ≥ 2 volte, ≥ 10 volte e ≥ 20 volte del titolo anticorpale legante la proteina S al giorno 43 è stato simile per i due gruppi di trattamento ed è stato pari a quasi il 100% per l'aumento ≥ 2 volte e al 90% o più per l'aumento ≥ 10 volte e ≥ 20 volte.

La risposta immunitaria cellulare è stata dimostrata da VLA2001 che ha stimolato un'ampia risposta delle cellule T con cellule T produttrici di interferone-gamma antigene specifico (definite come unità formanti spot normalizzate ≥ 6 in un test ELISpot delle cellule T interferone gamma) reattive contro la proteina spike a sequenza completa nel 74,3% dei soggetti, contro la proteina nucleocapside nel 45,9% dei soggetti e contro la proteina di membrana nel 20,3% dei soggetti, come valutato nel sottogruppo PBMC della popolazione IMM al giorno 43 (risultati simili nella popolazione PP).

Le risposte anticorpali misurate dopo una singola vaccinazione con VLA2001 sono risultate essere inferiori rispetto a quelle misurate dopo due vaccinazioni con VLA2001. Ciò indica che la seconda vaccinazione con VLA2001 è necessaria per indurre livelli anticorpali robusti nei soggetti negativi al basale e quindi fornire una protezione contro COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2.

Al tempo medio di osservazione di 151 giorni, si sono verificati 87 (8,4%) casi di COVID-19 (endpoint esplorativo) nei soggetti della fascia 18-29 anni e 139 (7%) casi nei soggetti di età ≥ 30 anni che hanno ricevuto 2 dosi di VLA2001. Si sono verificati 60 (6%) casi nei soggetti che hanno ricevuto 2 dosi di vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante]). Tutti i casi di COVID-19 sono stati valutati come lievi o moderati dallo sperimentatore e nessuno dei casi di COVID-19 era severo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi sul vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato) Valneva in una o più sottopopolazioni pediatriche per la prevenzione di COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Tossicità a dosi ripetute

La somministrazione intramuscolare del vaccino in tre occasioni a intervalli di 2 settimane (giorni 1, 15 e 29) è stata ben tollerata nei ratti. Lo studio ha mostrato reperti microscopici ancora evidenti dopo un periodo di 3 settimane senza trattamento, ma con incidenze ridotte nei siti di somministrazione e nella milza rispetto a prima del periodo senza trattamento, indicando un parziale recupero. Queste osservazioni sono da considerarsi risposte fisiologiche e immunologiche al vaccino.

Genotossicità/cancerogenicità

Non sono stati eseguiti studi di genotossicità o di cancerogenicità. Non si prevede che i componenti del vaccino abbiano un potenziale genotossico.

Tossicità riproduttiva

Uno studio di tossicità riproduttiva su VLA2001 in femmine di ratto Han Wistar ha dimostrato che VLA2001 non ha influenzato i parametri riproduttivi, il parto e lo sviluppo fetale. Non sono disponibili dati sul trasferimento placentare del vaccino o sull'escrezione nel latte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio fosfato bibasico anidro (E339)
Potassio fosfato monobasico anidro (E340)
Potassio cloruro (E508)
Acqua per preparazioni iniettabili

Albumina umana ricombinante (rHA) prodotta nel lievito (*Saccharomyces cerevisiae*)

Per l'adiuvante, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino multidose chiuso

18 mesi se conservato in frigorifero (da 2 °C a 8 °C)

Dopo la prima apertura

- fino a 6 ore, se conservato a meno di 25 °C
- fino a 48 ore se conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C con un tempo massimo di 2,5 ore a temperatura ambiente (da 15 °C a 25 °C)

Non congelare.

La stabilità chimica e fisica del vaccino durante l'uso è stata dimostrata per 6 ore nel flaconcino se conservato a una temperatura inferiore a 25 °C o fino a 48 ore se conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C con un tempo massimo di 2,5 ore a temperatura ambiente (da 15 °C a 25 °C). Dopo questo periodo, il flaconcino deve essere smaltito.

Il vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato) Valneva non contiene conservanti. Per prelevare le dosi dal flaconcino multidose è necessario utilizzare una tecnica asettica. Da un punto di vista microbiologico, dopo la prima apertura (prima perforazione dell'ago) il vaccino deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui non venga utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcino multidose chiuso

Conservare in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato) Valneva chiuso è stabile per un totale di 6 ore a 25 °C.

Non è una condizione di conservazione o di spedizione raccomandata, ma questo dato può guidare le

decisioni di utilizzo in caso di temporanee escursioni di temperatura durante la conservazione tra 2 °C e 8 °C.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del vaccino, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 mL di sospensione iniettabile in un flaconcino multidose (vetro di tipo I) con tappo (bromobutile rivestito di flurotec) e capsula di chiusura rimuovibile in plastica con sigillo in alluminio.

Ogni flaconcino contiene 10 dosi da 0,5 mL ciascuna.

Dimensioni della confezione: 10 flaconcini multidose.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino deve essere preparato e somministrato da un operatore sanitario qualificato, utilizzando tecniche asettiche per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Conservazione e manipolazione

- Il vaccino viene fornito pronto per l'uso.
- Il flaconcino multidose chiuso deve essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C; tenere il flaconcino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Il vaccino può essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C quando è in uso.
- Dopo la prima perforazione, utilizzare il vaccino entro 6 ore se conservato ad una temperatura inferiore a 25 °C o fino a 48 ore se conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, con un tempo massimo di 2,5 ore a temperatura ambiente (da 15 a 25 °C). Annotare la data e l'ora della prima perforazione sull'etichetta del flaconcino.
- Eliminare il vaccino se non viene utilizzato entro i tempi sopra indicati dopo la prima perforazione del flaconcino.

Preparazione

- Prima dell'uso capovolgere più volte fino a ottenere una sospensione uniforme. Non agitare.
- Il vaccino deve essere ispezionato visivamente per escludere la presenza di particolato e alterazione del colore prima della somministrazione. Eliminare in caso di alterazione del colore o presenza di particolato estraneo.
- Il vaccino COVID-19 (inattivato, adiuvato) Valneva non deve essere miscelato con altri medicinali o diluito nella stessa siringa.

Somministrazione

- Utilizzare tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone antisettico monouso.
- Utilizzare un ago e una siringa sterili nuovi per ogni individuo.
- Utilizzare una combinazione di siringa e/o ago a basso volume morto, il cui volume morto combinato sia ≤ 30 microlitri per tutte le dosi, al fine di estrarre 10 dosi. Il dispositivo deve essere compatibile per l'iniezione intramuscolare, con un ago da 21 G o più sottile.
- Se si utilizzano siringhe e aghi standard, il cui volume morto combinato è superiore a 30 microlitri, il volume potrebbe non essere sufficiente per estrarre la decima dose da un singolo flaconcino.
- Prelevare 0,5 mL di vaccino.
- Il sito di iniezione preferito è il muscolo della parte superiore del braccio.
- Il vaccino non deve essere somministrato per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

- Se la quantità di vaccino rimasta nel flaconcino non è in grado di fornire una dose completa di 0,5 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Non riunire il vaccino in eccesso da più flaconcini.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Valneva Austria GmbH
Campus Vienna Biocenter 3
1030 Vienna
Austria

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1624/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 giugno 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Valneva Scotland Limited
Oakbank Park Road
Livingston EH53 OTG
Scozia, Regno Unito

Oppure

IDT Biologika GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Rosslau
Germania

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Valneva Sweden AB
Gunnar Asplunds Allé 16
171 69 Solna
Svezia

Oppure

Valneva Austria GmbH
Campus Vienna Biocenter 3
1030 Vienna,
Austria

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco