

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BIMERVAX emulsie voor injectie
COVID-19-vaccin (recombinant, geadjuvanteerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit is een flacon met meerdere doses die 10 doses van 0,5 ml bevat, of een flacon voor een eenmalige dosis die 1 dosis van 0,5 ml bevat.

Eén dosis (0,5 ml) bevat 40 microgram selvacovatein, geadjuvanteerd met SQBA.

Selvacovatein is een heterodimeer van het receptorbindend domein (*receptor binding domain*, RBD) van recombinant spike-eiwit (S-eiwit) van twee SARS-CoV-2-virusstammen (B.1.351 en B.1.1.7), geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie met behulp van een plasmide-expressievector in een CHO-cel lijn.

SQBA-adjuvans bevat per dosis van 0,5 ml: squaleen (9,75 mg), polysorbaat 80 (1,18 mg), sorbitantrioleaat (1,18 mg), natriumcitraat (0,66 mg), citroenzuur (0,04 mg) en water voor injecties.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Emulsie voor injectie (injectie).
Witte homogene emulsie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

BIMERVAX is geïndiceerd als booster voor actieve immunisatie om COVID-19 te voorkomen bij personen van 12 jaar en ouder die eerder een mRNA-COVID-19-vaccin hebben gekregen (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Het gebruik van dit vaccin moet in overeenstemming zijn met officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen van 12 jaar en ouder

Een enkele intramusculaire dosis (0,5 ml) BIMERVAX moet worden toegediend ten minste 6 maanden na een eerder mRNA COVID-19-vaccin (zie rubriek 5.1).

BIMERVAX kan ook ten minste 6 maanden na een eerdere booster met BIMERVAX gegeven worden.

Immuungecompromitteerde personen

Extra doses kunnen worden toegediend aan personen met een ernstig verzwakt immuunsysteem in overeenstemming met de officiële aanbevelingen, zie rubriek 4.4 en 5.1.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist bij personen ≥ 65 jaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van BIMERVAX bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

BIMERVAX is alleen bestemd voor intramusculaire toediening, bij voorkeur in de deltaspiër van de bovenarm.

Dien dit vaccin niet intravasculair, subcutaan of intradermaal toe.

Het vaccin mag niet worden gemengd in dezelfde spuit met andere vaccins of geneesmiddelen.

Voor te nemen voorzorgen vóór toediening van het vaccin, zie rubriek 4.4.

Zie rubriek 6.6 voor instructies over het hanteren en afvoeren van het vaccin.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid en anafylaxie

Voorvallen van anafylaxie zijn gemeld bij COVID-19-vaccins. Passende medische behandeling en toezicht moeten altijd voorhanden zijn in geval van een anafylactische reactie na toediening van het vaccin.

Aanbevolen wordt om na vaccinatie ten minste 15 minuten nauwlettend te observeren.

Er mag geen verdere dosis van het vaccin gegeven worden aan diegenen die een anafylactische reactie hebben gehad na een eerdere dosis BIMERVAX.

Angstgerelateerde reacties

Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties kunnen optreden in verband met vaccinatie als een psychogene reactie op de naaldinjectie. Het is belangrijk dat er voorzorgsmaatregelen worden genomen om letsels door flauwvallen te voorkomen.

Gelijktijdige ziekte

Vaccinatie moet worden uitgesteld bij personen die lijden aan acute ernstige koortsziekte of acute infectie. De aanwezigheid van een lichte infectie en/of laaggradige koorts mag de vaccinatie niet vertragen.

Trombocytopenie en stollingsstoornissen

Net als bij andere intramusculaire injecties moet het vaccin met voorzichtigheid worden toegediend aan personen die antistollingstherapie krijgen of aan personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis (zoals hemofilie), omdat bij deze personen bloeding of blauwe plekken kunnen optreden na een intramusculaire toediening.

Personen met een verzwakt immuunsysteem

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de immunogeniciteit en veiligheid van het vaccin wanneer het wordt toegediend aan immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die een behandeling met immunosuppressiva krijgen (zie rubriek 5.1). De werkzaamheid van BIMERVAX kan lager zijn bij immuungecompromitteerde personen.

Duur van de bescherming

De duur van de bescherming die het vaccin biedt is onbekend, omdat deze nog wordt bepaald door lopende klinische onderzoeken.

Beperkingen van de doeltreffendheid van het vaccin

Zoals bij elk vaccin is het mogelijk dat vaccinatie met BIMERVAX niet alle ontvangers van het vaccin beschermt.

Hulpstoffen met bekend effect

Kalium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

Natrium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Polysorbaat 80

Dit vaccin bevat 1,18 mg polysorbaat 80 per dosis. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Gelijktijdige toediening van BIMERVAX met andere vaccins is niet onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen ervaring met het gebruik van BIMERVAX bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryofoetale ontwikkeling, geboorte of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Toediening van BIMERVAX tijdens de zwangerschap mag alleen worden overwogen wanneer de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's voor de moeder en foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of BIMERVAX in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan BIMERVAX verwaarloosbaar is.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

BIMERVAX heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige van de in rubriek 4.8 genoemde effecten kunnen echter tijdelijk de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Personen van 18 jaar en ouder

De vaakst voorkomende bijwerkingen die werden gemeld na een boosterdosering BIMERVAX bij volwassen personen die een primaire reeks van het mRNA COVID-19-vaccin kregen, waren pijn op de injectieplaats (82,9%), hoofdpijn (30,9%), vermoeidheid (31,1%) en myalgie (20,7%). De mediane duur van lokale en systemische bijwerkingen was 1 tot 3 dagen. De meeste bijwerkingen traden op binnen 3 dagen na vaccinatie en waren licht tot matig van ernst.

De meest voorkomende bijwerkingen die werden gemeld na een extra boosterdosering BIMERVAX als vierde dosis, waren pijn op de injectieplaats (79,9%), hoofdpijn (25,0%) en vermoeidheid (25,0%). De mediane duur van plaatselijke en systemische bijwerkingen was 1 tot 3 dagen. De meeste bijwerkingen traden op binnen 3 dagen na vaccinatie en waren van lichte tot matige ernst.

Jongeren van 12 tot en met 17 jaar

De vaakst voorkomende bijwerkingen die werden gemeld na een boosterdosering BIMERVAX bij jongeren waren pijn op de injectieplaats (77,5%), hoofdpijn (28,3%), vermoeidheid (29,3%) en malaise (22,5%). De mediane duur van lokale en systemische bijwerkingen was 1 tot 3 dagen. De meeste bijwerkingen traden op binnen 2 dagen na vaccinatie op en waren licht tot matig van ernst.

Overzicht van bijwerkingen

Het onderstaande veiligheidsprofiel is gebaseerd op de samengevoegde veiligheidsgegevens die zijn gegenereerd in twee klinische onderzoeken van fase 2b en fase 3 met in totaal 3.156 personen van 18 jaar en ouder, die ten minste 3 maanden na een eerder COVID-19-vaccin één boosterdosering BIMERVAX kregen. De gemiddelde duur van de opvolging voor de veiligheid was 12 maanden voor 99,4% van de personen en 6 maanden voor 0,6% van de personen.

De veiligheid van een aanvullende boosterdosering BIMERVAX als vierde dosis werd beoordeeld onder 288 personen van 18 jaar of ouder, die of 3 doses COVID-19 mRNA-vaccin (tozinameran) of 2 doses COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) en 1 dosis BIMERVAX voltooid hadden, en een aanvullende boosterdosering met BIMERVAX kregen tussen de 6 en 12 maanden na de eerdere derde dosis.

De veiligheid van een boosterdosering BIMERVAX bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar is gebaseerd op veiligheidsgegevens uit het klinisch fase 3-onderzoek en het lopend klinisch fase 2b-onderzoek. In totaal ontvingen 276 deelnemers met en zonder medische voorgeschiedenis van eerdere SARS-CoV-2-infectie een boosterdosering BIMERVAX, ten minste 3 maanden na de laatste dosis van de primaire reeks.

Bijwerkingen waargenomen tijdens klinische onderzoeken worden hieronder vermeld volgens de volgende frequentie categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen van klinische onderzoeken met BIMERVAX bij personen van 12 jaar en ouder

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Lymfadenopathie ^a			
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn		Duizeligheid Slaperigheid	Paresthesie Hypo-esthesie	
Hartaandoeningen					Pericarditis ^c
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Diarree Braken Misselijkheid		Odynofagie Buikpijn ^b	
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Pruritus	Urticaria Koud zweet Uitslag Erytheem	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie		Artralgie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de injectieplaats Vermoeidheid	Zwelling op de injectieplaats Erytheem op de injectieplaats Injectieplaatsverharding Pyrexie Pijn in de oksel	Asthenie Koude rillingen Malaise Pruritus op de injectieplaats	Blauwe plekken op de injectieplaats Overgevoeligheid op de injectieplaats	

^a Deze term omvatte ook voorvallen gemeld als lymfadenitis

^b Deze term omvatte ook voorvallen gemeld als pijn in de boven- en onderbuik

^c Op basis van een enkel voorval tijdens klinische onderzoeken

Pediatrische patiënten

Injectieplaats-verharding, malaise, pijn in de oksel en artralgie traden vaker op bij jongeren dan bij volwassenen, waarbij de frequentie bij jongeren zeer vaak was.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#) en het batch-/partijnummer te vermelden, indien beschikbaar.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering wordt monitoring van vitale functies en mogelijke symptomatische behandeling aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, COVID-19-vaccins, ATC-code: J07BN04

Werkingsmechanisme

BIMERVAX is een recombinant-eiwitvaccin waarvan de werkzame stof (antigeen) een dimeer van het receptorbindend domein (RBD) van recombinant spike (S)-eiwit van twee SARS-CoV-2-virus is. Na toediening wordt een immuunrespons gegenereerd, zowel op humoraal als cellulair niveau, tegen het RBD-antigeen van SARS-CoV-2. Neutraliserende antilichamen tegen het RBD-domein van SARS-CoV-2 voorkomen RBD-binding aan het cellulaire doelwit ACE2, waardoor membraanfusie en virale infectie worden geblokkeerd. Bovendien induceert BIMERVAX antigeenspecifieke T-cel immuunrespons, die kan bijdragen aan bescherming tegen COVID-19.

Werkzaamheid

De werkzaamheid van BIMERVAX is aangetoond door immuunoverbrugging van immuunresponsen op een goedgekeurd COVID-19-vaccin waarvan de vaccinwerkzaamheid is vastgesteld.

Immunogeniciteit

Personen van 16 jaar en ouder

De immunogeniciteit van BIMERVAX is geëvalueerd in één fase 2b-hoofdonderzoek in meerdere klinische centra (onderzoek HIPRA-HH-2) en in één fase 3-onderzoek in meerdere klinische centra (onderzoek HIPRA-HH-5).

HIPRA-HH-2

Onderzoek HIPRA-HH-2 is een fase 2b-, dubbelblind, gerandomiseerd, actief gecontroleerd, klinisch non-inferioriteitsonderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de immunogeniciteit en veiligheid van een boostervaccinatie met BIMERVAX in vergelijking met het COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran), bij volwassenen die ten minste 6 maanden vóór inschrijving volledig gevaccineerd waren tegen COVID-19 met een mRNA-vaccin. In dit klinische fase 2b-onderzoek werden personen uitgesloten die zwanger waren, personen die immuungecompromitteerd waren of in de voorafgaande 12 weken immunosuppressiva hadden gekregen, evenals personen met eerdere COVID-19-infectie. Als personen voorafgaand aan het onderzoek een immunotherapie hadden ontvangen (monoklonale antilichamen, plasma) moest dit minimaal 3 maanden geleden zijn.

In totaal werden 765 proefpersonen gevaccineerd; 513 proefpersonen ontvingen BIMERVAX en 252 proefpersonen ontvingen het COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran). In totaal werden 751 proefpersonen geanalyseerd (504 proefpersonen met BIMERVAX en 247 proefpersonen met een COVID-19-mRNA-vaccin), waarbij personen die binnen 14 dagen na de booster positief testten op COVID-19 werden uitgesloten. De randomisatie werd gestratificeerd naar leeftijdsgroep (18–64 versus ≥ 65 jaar). De mediane leeftijd was 42 jaar (bereik: 19 tot 76 jaar), met vergelijkbare leeftijdsbereiken in beide vaccingroepen, waaronder 7,4% en 7,1% van de deelnemers van 65 jaar en ouder in respectievelijk de groep met BIMERVAX en de groep met COVID-19-mRNA-vaccin.

De immunogeniciteit van een booster dosis BIMERVAX was gebaseerd op een beoordeling van geometrisch gemiddelde titers (GMT) van neutraliserende antilichamen, gemeten aan de hand van een *pseudovirion-based neutralisation assay* (PBNA), tegen de SARS-CoV-2 (D614G)-stam en de Bèta-, de Delta- en de Omikron BA.1-variant. De GMT-ratio is het resultaat van de GMT-waarden (ID_{50}) van het COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran)/BIMERVAX. Tot non-inferioriteit van BIVERMAX ten opzichte van het COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) wordt geconcludeerd als de bovengrens van het 2-zijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van de GMT-ratio $< 1,4$ is. Tot superioriteit van BIVERMAX ten opzichte van het COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) wordt geconcludeerd als

de bovengrens van het 2-zijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van de GMT-ratio < 1,0 is (zie tabel 2, kolom GMT-ratio).

Tabel 2: GMT-ratio na booster voor BIMERVAX versus COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) met neutralisatietiters (PBNA) tegen SARS-CoV-2 (D614G-stam), bèta, delta en omikron BA.1 op dag 14, 28, 98 en 182 na boosterdosering (per-protocol-populatie).

	BIMERVAX N = 504		COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) N = 247		COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran)/BIMERVAX
	GMT	95%-BI	GMT	95%-BI	GMT-ratio; (95%-BI)
Dag 14 na booster					
D614G-stam	1.949,44	1.696,03; 2.240,72	3.302,34	2.793,60; 3.903,73	1,69 (1,44; 2,00)
Bèta	4.268,18	3.701,04; 4.922,21	2.608,59	2.188,98; 3.108,63	0,61 (0,51; 0,73)
Delta	1.459,98	1.282,22; 1.662,37	1.473,73	1.253,18; 1.733,10	1,01 (0,85; 1,20)
Omikron BA.1	2.032,63	1.773,66; 2.329,40	1.209,23	1.019,34; 1.434,50	0,59 (0,50; 0,71)
Dag 28 na booster					
D614G-stam	2.241,24	1.949,80; 2.576,24	2.947,35	2.494,84; 3.481,94	1,32 (1,12; 1,55)
Bèta	3.754,90	3.255,80; 4.330,50	2.437,02	2.046,38; 2.902,22	0,65 (0,54; 0,78)
Delta	1.706,85	1.498,96; 1.943,58	1.508,08	1.283,26; 1.772,30	0,88 (0,74; 1,05)
Omikron BA.1	1.516,12	1.322,89; 1.737,58	987,53	833,05; 1.170,66	0,65 (0,54; 0,78)
Dag 98 na booster (N: BIMERVAX: 78; N: tozinameran: 42 volgens per-protocol-subset)					
D614G-stam	1.193,17	931,14; 1.528,94;	1.054,61	761,88; 1.459,83	0,88 (0,60; 1,30)
Bèta	1.980,37	1.526,63; 2.568,98	1.150,92	815,99; 1.623,32	0,58 (0,39; 0,88)
Delta	1.981,10	1.547,00; 2.537,02	1.014,07	730,25; 1.408,20	0,51 (0,35; 0,76)
Omikron BA.1	668,25	514,73; 867,56	400,71	283,27; 566,83	0,60 (0,40; 0,91)
Dag 182 na booster					
D614G-stam	1.213,44	1.055,38; 1.395,17	752,09	636,46; 888,74	0,62 (0,53; 0,73)
Bèta	2.554,58	2.214,40; 2.947,01	1.774,54	1.489,68; 2.113,88	0,69 (0,58; 0,83)
Delta	2.306,86	2.025,18; 2.627,72	1.256,46	1.068,85; 1.477,02	0,54 (0,46; 0,65)
Omikron BA.1	8.82,67	769,93; 1.011,91	667,30	562,74; 791,28	0,76 (0,63; 0,91)

N: aantal deelnemers in de per-protocol-populatie.

Afkortingen: GMT = geometrisch gemiddelde titer (Geometric Mean Titre); BI: betrouwbaarheidsintervallen; PBNA = pseudovirion-based neutralisation assay

De immunogeniciteit van een aanvullende boosterdosering BIMERVAX werd beoordeeld bij in totaal 288 personen van 18 jaar en ouder, die eerder ofwel een reeks van 2 doses COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) en één dosis BIMERVAX (cohort 1) ofwel 3 doses COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) (cohort 2) hadden gekregen en een aanvullende boosterdosering met BIMERVAX kregen tussen 6 en 12 maanden na de eerdere dosis. Hiervan werden 190 proefpersonen geanalyseerd in de werkzaamheidspopulatie (80 personen in cohort 1 en 110 proefpersonen in cohort 2). De mediane

leeftijd was 49 jaar (bereik: 20 tot 82 jaar), met vergelijkbare leeftijdsbereiken in beide cohorten, inclusief 11,5% proefpersonen van 65 jaar of ouder.

Immunogeniciteit van BIMERVAX als aanvullende boosterdosering was gebaseerd op een beoordeling van geometrisch gemiddelde titers (GMT) van neutraliserende antilichamen, gemeten met een *pseudovirion-based neutralisation assay* (PBNA) tegen de Bèta-, Delta-, Omikron BA.1- en Omikron BA.4/5-varianten. De GMT-ratio is het resultaat van de GMT-waarden (ID₅₀) van 3 doses COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran)/een aanvullende boosterdosering BIMERVAX toegediend na 3 doses COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) of toegediend na 2 doses COVID-19 mRNA en één dosis BIMERVAX. Superioriteit van de aanvullende boosterdosering met BIMERVAX werd bereikt als de bovengrens van het 2-zijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van de GMT-ratio < 1 was (zie tabel 3, kolom GMT-ratio).

Tabel 3: Neutraliserende antilichaamniveaus (PBNA) en GMT-ratio na een aanvullende boosterdosering met BIMERVAX, toegediend ofwel na een primaire reeks met mRNA COVID-19-vaccin en een boosterdosering BIMERVAX (cohort 1) ofwel na een primaire reeks met mRNA-COVID-19-vaccin en een boosterdosering van mRNA-COVID-19-vaccin (cohort 2) tegen Bèta, Delta, Omikron BA.1 en Omikron BA.4/5 op dag 14, 98 en 182 na boosterdosering (per protocolpopulatie)

	Cohort 1 2 doses COVID-19-mRNA+2 doses BIMERVAX			Cohort 2 3 doses COVID-19-mRNA+1 dosis BIMERVAX		
	Post-dosis 3 GMT (95%-BI) N=38	Post-dosis 4 GMT (95%-BI) N=80	GMT- ratio (95%-BI)	Post-dosis 3 GMT (95%-BI) N=38	Post-dosis 4 GMT (95%-BI) N=110	GMT- ratio (95%-BI)
Dag 14 na booster						
Bèta	2.547,34 (1.741,36; 3.726,35)	5.790,20 (4.371,05; 7.670,09)	0,44 (0,28; 0,68)	2.783,85 (1.975,09; 3.923,79)	6.383,89 (5.057,19; 8.058,64)	0,44 (0,31; 0,62)
Delta	1.565,21 (1.041,33; 2.352,66)	5.199,90 (3.752,82; 7.204,97)	0,30 (0,20; 0,46)	1.637,19 (1.130,5; 2.370,9)	4.085,85 (3.057,24; 5.460,52)	0,40 (0,28; 0,57)
Omikron BA.1	1.528,68 (970,94; 2.406,80)	3.580,61 (2.492,90; 5.142,92)	0,43 (0,27; 0,69)	1.739,02 (1.121,56; 2.696,41)	4.049,01 (2.795,38; 5.864,84)	0,43 (0,28; 0,65)
Omikron BA.4/5	1.094,55 (720,53; 1.662,72)	2.945,40 (2.216,80; 3.913,50)	0,37 (0,22; 0,62)	1.295,76 (845,10; 1.986,75)	2.506,46 (1.849,64; 3.396,52)	0,52 (0,34; 0,78)
Dag 98 na booster						
Bèta	1.544,65 (773,99; 3.082,64)	4.609,95 (3.474,24; 6.116,91)	0,34 (0,16; 0,69)	1.601,47 (849,42; 3.019,37)	3.743,39 (2.951,87; 4.747,14)	0,43 (0,23; 0,81)
Delta	1.330,09 (672,40; 2.631,08)	1.864,55 (1.343,99; 2.586,73)	0,71 (0,36; 1,43)	1.102,65 (569,19; 2.136,06)	1.746,82 (1.305,89; 2.336,63)	0,63 (0,33; 1,22)
Omikron BA.1	461,12 (214,68; 990,45)	2.110,41 (1.467,27; 3.035,45)	0,22 (0,10; 0,48)	520,63 (242,27; 1.118,79)	1.980,84 (1.371,69; 2.860,50)	0,26 (0,12; 0,56)
Omikron BA.4/5	n.b.	1.886,95 (1.418,08; 2.510,85)	n.b.	n.b.	1.574,26 (1.156,85; 2.142,28)	n.b.
Dag 182 na booster						
Bèta	809,61 (555,69; 1.179,56)	2.415,77 (1.814,55; 3.216,20)	0,34 (0,22; 0,52)	890,39 (633,9; 1.250,6)	2.088,80 (1.643,29; 2.655,08)	0,43 (0,30; 0,60)
Delta	732,92	1.309,33	0,56	771,85	1.337,38	0,58

	(489,25; 1.097,95)	(941,50; 1.820,86)	(0,37; 0,85)	(534,93; 1.113,71)	(999,37; 1.789,72)	(0,40; 0,83)
Omikron BA.1	357,34 (227,83; 560,47)	1.756,94 (1.218,19; 2.533,97)	0,20 (0,13; 0,33)	404,87 (262,13; 625,33)	1.900,74 (1.315,82; 2.745,67)	0,21 (0,14; 0,32)
Omikron BA.4/5	n.b.	1.836,26 (1.373,92; 2.454,19)	n.b.	n.b.	1.604,42 (1.179,06; 2.183,22)	n.b.

N: aantal deelnemers met beschikbare gegevens voor het relevante eindpunt

Afkortingen: GMT = geometrisch gemiddelde titer; BI = betrouwbaarheidsinterval; n.b.: niet bepaald

HIPRA-HH-5

Dit onderzoek is een lopend open-label, multicentrisch, klinisch fase 3-onderzoek met één groep, ter beoordeling van de veiligheid en immunogeniciteit van een boostervaccinatie met BIMERVAX voor de preventie van COVID-19 bij proefpersonen die zijn gevaccineerd met verschillende primaire vaccinschema's, met of zonder eerdere niet-ernstige COVID-19-infecties. BIMERVAX werd ten minste 91 dagen na de laatste dosis of ten minste 30 dagen na de COVID-19-infectie toegediend. In dit klinische fase 3-onderzoek werden personen die zwanger waren uitgesloten, evenals personen die immuungecompromitteerd waren of in de voorafgaande 12 weken immunosuppressiva hadden gekregen. Als personen voorafgaand aan het onderzoek een immunotherapie hadden ontvangen (monoklonale antilichamen, plasma) moest dit minimaal 3 maanden geleden zijn.

Het tussentijds rapport bevat gegevens van in totaal 2.646 proefpersonen die werden gevaccineerd met BIMERVAX als een boosterdosis bij gezonde personen (ten minste 16 jaar) die eerder waren gevaccineerd met verschillende COVID-19-vaccins: mRNA-COVID-19-vaccins, tozinameran en elasameran; en adenovirusvectorvaccins, COVID-19-vaccin (ChAdOx1-S [recombinant]) en COVID-19-vaccin (Ad26.COV2-S [recombinant]). Hiervan werden 230 proefpersonen (8%) opgenomen in de immunogeniciteitspopulatie. In de immunogeniciteitsanalyse bestond de populatie van de COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran)/ COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran)-vaccingroep uit alle proefpersonen tussen 16–17 jaar oud.

Over het geheel genomen was de mediane leeftijd 34,4 jaar (bereik: 16 tot 85 jaar). De proefpersonen waren in evenwicht wat geslacht betreft, 52,49% mannen en 47,47% vrouwen.

De immunogeniciteit werd gemeten door middel van *pseudovirion-based neutralisation assay* (PBNA) tegen de SARS-CoV-2- (D614G-) stam en tegen bèta, delta en omikron BA.1. Gegevens over GMT (geometrisch gemiddelde titer: ID₅₀) bij de baseline (voorafgaand aan de toediening van de boosterdosis) en op dag 14 (2 weken na de toediening van de boosterdosis) worden weergegeven in de volgende tabel.

Tabel 4: Geometrisch gemiddelde titers (GMT) van neutraliserende antilichamen, 14 dagen na booster met BIMERVAX bij personen van 16 jaar en ouder – per-protocol-analyse

	Met mRNA voorgevaccineerd (tozinameran) 16-17 jaar N = 11		Met ad-vector voorgevaccineerd (ChAd0x1-S recombinant) ≥ 18 jaar N = 40		Met mRNA voorgevaccineerd (elasameran) ≥ 18 jaar N = 171	
	GMT	95%-BI	GMT	95%-BI	GMT	95%-BI
Pre-booster						
D614G-stam	720,10	356,96; 1.452,64	288,58	194,56; 428,02	657,49	499,52; 865,43
Bèta	471,68	208,39; 1.067,60	539,49	345,97; 841,26	497,77	376,98; 657,26
Delta	803,84	376,27; 1.717,26	283,75	182,43; 441,35	914,68	657,97; 1.271,55
Omikron BA.1	257,99	99,98; 665,71	159,34	94,02; 270,05	221,62	155,51; 315,84
Dag 14 na booster						
D614G-stam	4.753,65	2356,45; 9.589,48	2.298,81	1.549,89; 3.409,63	4.437,27	3.371,158; 5.840,55
Bèta	8.820,74	3897,14; 19.964,72	5.009,47	3.212,53; 7.811,54	6.857,95	5.193,76; 9.055,38
Delta	7.564,79	3541,05; 16.160,76	2.600,31	1.671,78; 4.044,56	5.811,47	4.180,44; 8.078,87
Omikron BA.1	5.757,43	2231,25; 14.856,19	1.847,41	1.090,05; 3.131,00	4.379,81	3.073,24; 6.241,85

N: Aantal deelnemers met beschikbare gegevens voor het relevante eindpunt

Afkortingen: GMT = geometrisch gemiddelde titer (Geometric Mean Titre); BI: betrouwbaarheidsintervallen

Jongeren van 12 tot en met 17 jaar

De immunogeniciteit van BIMERVAX bij personen van 12 tot en met 17 jaar werd beoordeeld in het lopend klinisch fase 2b-onderzoek in meerdere centra (onderzoek HIPRA-HH-3).

HIPRA-HH-3

Dit klinisch onderzoek is een lopend, open-label, niet-gecontroleerd non-inferioriteitsonderzoek in fase 2b met één groep in meerdere centra voor de beoordeling van de veiligheid en immunogeniciteit van een boostervaccinatie met BIMERVAX bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar. BIMERVAX werd ten minste 6 maanden na de laatste dosis van de primaire reeks toegediend. Jongeren die zwanger waren en jongeren die immuungecompromitteerd waren of binnen 90 dagen immunosuppressiva hadden gekregen, werden uitgesloten van het HIPRA-HH-3-onderzoek. Deelnemers met een bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie werden uitgesloten van de immunogeniciteitsanalyse.

Op het moment van de tussentijdse analyse waren in totaal 240 jongere deelnemers gevaccineerd met een booster dosis BIMERVAX. Van hen kwamen 88 personen in aanmerking voor de immunogeniciteitsanalyse. In de primaire immunogeniciteitsanalyse, gemeten aan de hand van de Pseudovirion-based neutralisation assay (PBNA), werden geometrisch gemiddelde titers (GMT) van neutraliserende antilichamen tegen Omicron BA.1 vergeleken met waarnemingen bij jongvolwassen deelnemers (leeftijd 18 tot 25 jaar) in het fase 2b-hoofdonderzoek met volwassenen (HIPRA-HH-2), bij de baseline en op dag 14 (2 weken na toediening van de booster dosis). In beide groepen hadden deelnemers die in de analyse waren opgenomen geen eerder gedocumenteerde medische voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie.

Gegevens over titers van neutraliserende antilichamen tegen Omicron BA.1 bij de baseline (voorafgaand aan de toediening van de booster dosis) en op dag 14 na vaccinatie worden in de volgende tabel weergegeven.

Tabel 5: titers van neutraliserende antilichamen tegen Omicron BA.1, 14 dagen na de booster met BIMERVAX bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar (immunogeniciteitspopulatie)

	Statistieken	Jongeren (12-15 jaar) (N=61)	Jongeren (16-17 jaar) (N=27)	Totaal (12-17 jaar) (N=88)
Baseline	Geometrisch gemiddelde	1.240,77	1.457,30	1.303,54
	95%-BI	894,78; 1.720,55	984,9; 2.156,3	10.16,05; 16.72,39
Dag 14	Geometrisch gemiddelde	22.970,81	26.792,00	24.081,34
	95%-BI	18.033,27; 29.260,25	20.150,31; 35.622,86	19.741,36; 29.375,43
	GMFR	18,51	18,38	18,47
	95%-BI	13,28; 25,81	13,15; 25,71	14,41; 23,69
	≥ 4-voudige verandering ten opzichte van de baseline, n (%)	54 (88,5)	27 (100)	81 (92)
	95%-BI	77,8; 95,3	87,2; 100	84,3 ; 96,7

N: Aantal deelnemers met beschikbare gegevens voor het relevante eindpunt

Afkortingen: GMFR = geometrisch gemiddelde x-voudige toename (*Geometric Mean Fold Rise*);

BI: betrouwbaarheidsintervallen

Ouderen

De immunogeniciteit van BIMERVAX is aangetoond bij een populatie van ouderen (≥ 65 jaar oud) die 38 personen omvatte (7,4%) die BIMERVAX kregen.

Immuungecompromitteerde populatie

De immunogeniciteit en veiligheid van een booster dosis BIMERVAX werden geëvalueerd in een fase 2b/3, open-label klinisch onderzoek in meerdere centra met een enkele groep (HIPRA-HH-4) bij volwassenen met reeds bestaande immunosuppressieve aandoeningen, waaronder mensen met een humaan immunodeficiëntievirus (hiv)-infectie met aanhoudende CD4 T-celtellingen van < 400/mm³ in de afgelopen 6 maanden, niertransplantatie met onderhoudsbehandeling met immunosuppressiva, hemodialyse/peritoneale dialyse, primaire immundeficiënties met IgG-vervangingstherapie, en auto-immuunziekte met behandeling met rituximab/ocrelizumab. De booster dosis BIMERVAX werd ten minste 91 dagen na 3 eerdere doses COVID-19-vaccin toegediend, of na 2 doses plus een gedocumenteerde voorgeschiedenis van COVID-19. Deelnemers met een voorgeschiedenis van COVID-19 mochten deelnemen indien de diagnose ten minste 91 dagen vóór de inschrijving was gesteld.

In totaal werden 238 personen gevaccineerd met een booster dosis BIMERVAX, en in totaal werden 228 deelnemers geanalyseerd, vanwege de uitsluiting van deelnemers die binnen 14 dagen na de booster positief testten op COVID-19. De mediane leeftijd was 56 jaar (bereik: 21 tot 90 jaar).

Immunogeniciteit werd gemeten door middel van een pseudovirion-gebaseerde neutralisatietest (PBNA) tegen SARS-CoV-2 (D614G)-stam, en tegen bèta en omikron BA.1 en BA.4/5 tot 12 maanden na de booster dosis bij alle onderzochte immunosuppressieve aandoeningen, behalve bij personen met een bevestigde hiv-infectie, waarbij immunogeniciteit werd gemeten door een virusneutralisatietest (VNA) tegen SARS-CoV-2 (D614G)-stam en omikron BA.2. Een booster dosis BIMERVAX verhoogde de humorale immuunrespons bij alle immunosuppressieve aandoeningen, behalve bij personen met auto-immuunziekte die werden behandeld met rituximab/ocrelizumab. Er

werd echter geen vergelijking uitgevoerd met immunocompetente personen om inzicht te krijgen in de omvang van het mogelijke verschil in immunoresponsen. De klinische relevantie van de gerapporteerde immunoresponsen bij immungecompromitteerde personen is daarom onbekend.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met BIMERVAX in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten ter preventie van COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering.

Genotoxiciteit en carcinogeniteit

BIMERVAX is niet beoordeeld op zijn genotoxisch of carcinogeen potentieel. De componenten van het vaccin hebben naar verwachting geen genotoxisch of carcinogeen potentieel.

Reproductietoxiciteit

Een onderzoek naar ontwikkelings- en reproductietoxiciteit werd uitgevoerd bij vrouwtjes- en mannetjesratten voorafgaand aan de paring en tijdens de dracht. BIMERVAX werd intramusculair toegediend (equivalent aan een volledige menselijke dosis) aan vrouwtjesratten bij vier gelegenheden: 21 en 14 dagen voorafgaand aan de paring en op drachtdagen 9 en 19. Mannetjesratten kregen drie toedieningen: 35, 28 en 6 dagen voorafgaand aan de paring. Er werden geen vaccingerelateerde bijwerkingen waargenomen op de vruchtbaarheid, dracht/lactatie of de ontwikkeling van het embryo/de foetus en nakomelingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumfosfaatdodecahydraat
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Natriumchloride
Kaliumchloride
Water voor injecties

Voor adjuvans: zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of verdund worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende multidosisflacon

21 maanden bij 2 °C – 8 °C.

Aangeprikte multidosisflacon

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 6 uur bij 2 °C – 8 °C vanaf het moment van aanprikken.

Uit microbiologisch oogpunt moet het vaccin na de eerste opening (na het eerste aanprikken) onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en omstandigheden tijdens het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Flacon met eenmalige dosis

1 jaar bij 2 °C – 8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van de multidosisflacon na de eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Multidosisflacon

5 ml emulsie in een flacon met meerdere doses (type I-glas) afgesloten met een type I-stop van elastomeer en een aluminium verzegeling voorzien van een plastic flip-offdop.

Elke multidosisflacon bevat: 10 doses van 0,5 ml.

Verpakkingsgrootte: 10 flacons met meerdere doses.

Flacon met eenmalige dosis

0,5 ml emulsie in een flacon (type I-glas) met eenmalige dosis afgesloten met een type I-stop van elastomeer en een aluminium verzegeling voorzien van een plastic flip-offdop.

Elke flacon met eenmalige dosis bevat 1 dosis van 0,5 ml.

Verpakkingsgrootte: 5, 10 of 20 flacons met eenmalige dosis.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en ander instructies

Hanteringsinstructies en toediening

Het vaccin moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden gehanteerd met behulp van aseptische techniek om de steriliteit van elke dosis te garanderen.

Vorbereiding voor gebruik

- Het vaccin is klaar voor gebruik.
- Ongeopende vaccins moeten worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C en in de buitenverpakking worden bewaard ter bescherming tegen licht.
- Haal de injectieflacon met vaccin onmiddellijk vóór gebruik uit de buitenverpakking.
- Noteer na het eerste aanprikken van de multidosisflacon de datum en het tijdstip (6 uur na het eerste aanprikken) op de aangewezen plek op het etiket van de flacon.

Inspecteer de flacon

- Draai de flacon voorzichtig rond voor en ook tussen elke dosisopzuiging uit de multidosisflacon. Niet schudden.
- Elke flacon bevat een witte en homogene emulsie.
- Inspecteer het vaccin voorafgaand aan toediening op zichtbare deeltjes en/of verkleuring. Het vaccin niet toedienen als deze aanwezig zijn.

Dien het vaccin toe

- Een overvulling wordt in elke flacon meegeleverd om ervoor te zorgen dat er maximaal tien (10) doses (multidosisflacon) of 1 dosis (flacon met eenmalige dosis) van elk 0,5 ml kunnen worden geëxtraheerd. Werp eventueel resterend vaccin in de flacon met eenmalige dosis of in de multidosisflacon weg nadat 10 doses zijn geëxtraheerd.
- Elke dosis van 0,5 ml wordt opgezogen in een steriele naald en steriele spuit die via intramusculaire injectie worden toegediend, bij voorkeur in de deltapier van de bovenarm.
- Zodra het vaccin in de spuit is opgetrokken, is het stabiel tot ten minste 6 uur in gekoelde omstandigheden of bij kamertemperatuur (< 25 °C).
- Meng het vaccin niet in dezelfde spuit met andere vaccins of geneesmiddelen.
- Overtollig vaccin uit meerdere flacons niet samenvoegen.

Bewaren na het eerste aanprikken van de multidosisflacon

- Bewaar na het eerste aanprikken de geopende multidosisflacon tussen 2 °C en 8 °C gedurende maximaal 6 uur.

Werp het vaccin weg als het niet is gebruikt binnen 6 uur na het eerste aanprikken van de multidosisflacon, zie rubriek 6.3.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hipra Human Health, S.L.U.
Avda. la Selva, 135
17170 Amer (Girona)
SPANJE

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1709/001
EU/1/22/1709/002
EU/1/22/1709/003
EU/1/22/1709/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 maart 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BIMERVAX XBB.1.16 emulsie voor injectie
COVID-19-vaccin (recombinant, geadjuvanteerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit is een flacon voor een eenmalige dosis die 1 dosis van 0,5 ml bevat.

Eén dosis (0,5 ml) bevat 40 microgram damlecovatein, geadjuvanteerd met SQBA.

Damlecovatein is een homodimeer van het receptorbindend domein (*receptor binding domain*, RBD) van recombinant spike-eiwit (S-eiwit) van twee SARS-CoV-2-virusstammen (stam omikron XBB.1.16 - XBB.1.16), geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie met behulp van een plasmide-expressievector in een CHO-cel lijn.

SQBA-adjuvans bevat per dosis van 0,5 ml: squaleen (9,75 mg), polysorbaat 80 (1,18 mg), sorbitantrioleaat (1,18 mg), natriumcitraat (0,66 mg), citroenzuur (0,04 mg) en water voor injecties.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Emulsie voor injectie (injectie).
Witte homogene emulsie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

BIMERVAX XBB.1.16 is geïndiceerd voor actieve immunisatie ter voorkoming van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2 bij personen van 12 jaar en ouder

Het gebruik van dit vaccin moet in overeenstemming zijn met officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen van 12 jaar en ouder

Er moet één intramusculaire dosis (0,5 ml) BIMERVAX XBB.1.16 worden toegediend, ongeacht eerdere COVID-19-vaccinatiestatus (zie rubriek 5.1).

Bij personen die eerder gevaccineerd zijn met een COVID-19-vaccin, moet BIMERVAX XBB.1.16 ten minste 6 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Immuungecompromitteerde personen

Extra doses kunnen worden toegediend aan personen met een ernstig verzwakt immuunsysteem in overeenstemming met de officiële aanbevelingen, zie rubriek 4.4 en 5.1.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist bij personen ≥ 65 jaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van BIMERVAX XBB.1.16 bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

BIMERVAX XBB.1.16 is alleen bestemd voor intramusculaire toediening, bij voorkeur in de deltaspiers van de bovenarm.

Dien dit vaccin niet intravasculair, subcutaan of intradermaal toe.

Het vaccin mag niet worden gemengd in dezelfde spuit met andere vaccins of geneesmiddelen.

Voor te nemen voorzorgen vóór toediening van het vaccin, zie rubriek 4.4.

Zie rubriek 6.6 voor instructies over het hanteren en afvoeren van het vaccin.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid en anafylaxie

Voorvallen van anafylaxie zijn gemeld bij COVID-19-vaccins. Passende medische behandeling en toezicht moeten altijd voorhanden zijn in geval van een anafylactische reactie na toediening van het vaccin.

Aanbevolen wordt om na vaccinatie ten minste 15 minuten nauwlettend te observeren.

Er mag geen verdere dosis van het vaccin gegeven worden aan diegenen die een anafylactische reactie hebben gehad na een eerdere dosis BIMERVAX.

Angstgerelateerde reacties

Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties kunnen optreden in verband met vaccinatie als een psychogene reactie op de naaldinjectie. Het is belangrijk dat er voorzorgsmaatregelen worden genomen om letsels door flauwvallen te voorkomen.

Gelijktijdige ziekte

Vaccinatie moet worden uitgesteld bij personen die lijden aan acute ernstige koortsziekte of acute infectie. De aanwezigheid van een lichte infectie en/of laaggradige koorts mag de vaccinatie niet vertragen.

Trombocytopenie en stollingsstoornissen

Net als bij andere intramusculaire injecties moet het vaccin met voorzichtigheid worden toegediend aan personen die antistollingstherapie krijgen of aan personen met trombocytopenie of een

stollingsstoornis (zoals hemofilie), omdat bij deze personen bloeding of blauwe plekken kunnen optreden na een intramusculaire toediening.

Personen met een verzwakt immuunsysteem

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de immunogeniciteit en veiligheid van het vaccin wanneer het wordt toegediend aan immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die een behandeling met immunosuppressiva krijgen (zie rubriek 5.1). De werkzaamheid van BIMERVAX XBB.1.16 kan lager zijn bij immuungecompromitteerde personen.

Duur van de bescherming

De duur van de bescherming die het vaccin biedt is onbekend, omdat deze nog wordt bepaald door lopende klinische onderzoeken.

Beperkingen van de doeltreffendheid van het vaccin

Zoals bij elk vaccin is het mogelijk dat vaccinatie met BIMERVAX XBB.1.16 niet alle ontvangers van het vaccin beschermt.

Hulpstoffen met bekend effect

Kalium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

Natrium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Polysorbaat 80

Dit vaccin bevat 1,18 mg polysorbaat 80 per dosis. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Gelijktijdige toediening van BIMERVAX XBB.1.16 met andere vaccins is niet onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen ervaring met het gebruik van BIMERVAX XBB.1.16 bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryofetale ontwikkeling, geboorte of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Toediening van BIMERVAX XBB.1.16 tijdens de zwangerschap mag alleen worden overwogen wanneer de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's voor de moeder en foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of BIMERVAX XBB.1.16 in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan BIMERVAX XBB.1.16 verwaarloosbaar is.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

BIMERVAX XBB.1.16 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige van de in rubriek 4.8 genoemde effecten kunnen echter tijdelijk de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

BIMERVAX (origineel, heterodimeer van B.1.351- en B.1.1.7-virusstammen)

Personen van 18 jaar en ouder

De vaakst voorkomende bijwerkingen die werden gemeld na een boosterdosering BIMERVAX bij volwassen personen die een primaire reeks van het mRNA COVID-19-vaccin kregen, waren pijn op de injectieplaats (82,9%), hoofdpijn (30,9%), vermoeidheid (31,1%) en myalgie (20,7%). De mediane duur van lokale en systemische bijwerkingen was 1 tot 3 dagen. De meeste bijwerkingen traden op binnen 3 dagen na vaccinatie en waren licht tot matig van ernst.

De meest voorkomende bijwerkingen die werden gemeld na een extra boosterdosering BIMERVAX als vierde dosis, waren pijn op de injectieplaats (79,9%), hoofdpijn (25,0%) en vermoeidheid (25,0%). De mediane duur van plaatselijke en systemische bijwerkingen was 1 tot 3 dagen. De meeste bijwerkingen traden op binnen 3 dagen na vaccinatie en waren van lichte tot matige ernst.

Jongeren van 12 tot en met 17 jaar

De vaakst voorkomende bijwerkingen die werden gemeld na een boosterdosering BIMERVAX bij jongeren waren pijn op de injectieplaats (77,5%), hoofdpijn (28,3%), vermoeidheid (29,3%) en malaise (22,5%). De mediane duur van lokale en systemische bijwerkingen was 1 tot 3 dagen. De meeste bijwerkingen traden op binnen 2 dagen na vaccinatie op en waren licht tot matig van ernst.

BIMERVAX XBB.1.16 (voor omikron XBB.1.16 aangepaste BIMERVAX)

De veiligheid van BIMERVAX XBB.1.16 is afgeleid van de veiligheidsgegevens van het BIMERVAX-vaccin (origineel, heterodimere stammen B.1.351 en B.1.1.7) en de veiligheidsgegevens uit het klinisch onderzoek naar het aangepaste vaccin BIMERVAX XBB.1.16.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosering BIMERVAX XBB.1.16 was vergelijkbaar met hetgeen werd waargenomen na de boosterdosering BIMERVAX (origineel, heterodimere stammen B.1.351 en B.1.1.7). De vaakst gemelde bijwerkingen waren pijn op de injectieplaats (68,11%), hoofdpijn (23,42%), vermoeidheid (19,60%) en myalgie (13,62%). De meeste bijwerkingen waren licht tot matig qua intensiteit. Er zijn geen nieuwe bijwerkingen vastgesteld voor de boosterdosering BIMERVAX XBB.1.16.

Overzicht van bijwerkingen

Het onderstaande veiligheidsprofiel is gebaseerd op de samengevoegde veiligheidsgegevens die zijn gegenereerd in twee klinische onderzoeken van fase 2b en fase 3 met in totaal 3.156 personen van 18 jaar en ouder, die ten minste 3 maanden na een eerder COVID-19-vaccin één boosterdosering BIMERVAX kregen. De gemiddelde duur van de opvolging voor de veiligheid was 12 maanden voor 99,4% van de personen en 6 maanden voor 0,6% van de personen.

De veiligheid van een aanvullende boosterdosering BIMERVAX als vierde dosis werd beoordeeld onder 288 personen van 18 jaar of ouder, die of 3 doses COVID-19 mRNA-vaccin (tozinameran) of 2 doses COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) en 1 dosis BIMERVAX voltooid hadden, en een aanvullende boosterdosering met BIMERVAX kregen tussen de 6 en 12 maanden na de eerdere derde dosis.

De veiligheid van een boosterdosering BIMERVAX bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar is gebaseerd op veiligheidsgegevens uit het klinisch fase 3-onderzoek en het lopend klinisch fase 2b-onderzoek. In totaal ontvingen 276 deelnemers met en zonder medische voorgeschiedenis van eerdere SARS-CoV-2-infectie een boosterdosering BIMERVAX, ten minste 3 maanden na de laatste dosis van de primaire reeks.

De veiligheid van een boosterdosering BIMERVAX XBB.1.16 werd beoordeeld in een lopend klinisch fase 2b/3-onderzoek met personen van 18 jaar en ouder die ten minste 6 maanden voordat ze een boosterdosering BIMERVAX XBB.1.16 kregen volledig gevaccineerd waren tegen COVID-19 met een mRNA-vaccin. Uit dit onderzoek zijn veiligheidsgegevens beschikbaar van 602 personen die een boosterdosering BIMERVAX XBB.1.16 kregen, met een mediane opvolgingstijd van 6 maanden.

Bijwerkingen waargenomen tijdens klinische onderzoeken worden hieronder vermeld volgens de volgende frequentie categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen van klinische onderzoeken met BIMERVAX bij personen van 12 jaar en ouder

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Lymfadenopathie ^a			
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn		Duizeligheid Slaperigheid	Paresthesie Hypo-esthesie	
Hartaandoeningen					Pericarditis ^c
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Diarree Braken Misselijkheid		Odynofagie Buikpijn ^b	
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Pruritus	Urticaria Koud zweet Uitslag Erytheem	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie		Artralgie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de injectieplaats Vermoeidheid	Zwelling op de injectieplaats Erytheem op de injectieplaats Injectieplaatsverharding Pyrexie Pijn in de oksel	Asthenie Koude rillingen Malaise Pruritus op de injectieplaats	Blauwe plekken op de injectieplaats Overgevoeligheid op de injectieplaats	

^a Deze term omvatte ook voorvallen gemeld als lymfadenitis

^b Deze term omvatte ook voorvallen gemeld als pijn in de boven- en onderbuik

^c Op basis van een enkel voorval tijdens klinische onderzoeken

Pediatrische patiënten

Injectieplaats-verharding, malaise, pijn in de oksel en artralgie traden vaker op bij jongeren dan bij volwassenen, waarbij de frequentie bij jongeren zeer vaak was.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden **via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)** en het batch-/partijnummer te vermelden, indien beschikbaar.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering wordt monitoring van vitale functies en mogelijke symptomatische behandeling aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, COVID-19-vaccins, ATC-code: J07BN04

Werkingsmechanisme

BIMERVAX is een recombinant-eiwitvaccin waarvan de werkzame stof (antigeen) een dimeer van het receptorbindend domein (RBD) van recombinant spike (S)-eiwit van twee SARS-CoV-2-virus is. Na toediening wordt een immuunrespons gegenereerd, zowel op humoraal als cellulair niveau, tegen het RBD-antigeen van SARS-CoV-2. Neutraliserende antilichamen tegen het RBD-domein van SARS-CoV-2 voorkomen RBD-binding aan het cellulaire doelwit ACE2, waardoor membraanfusie en virale infectie worden geblokkeerd. Bovendien induceert BIMERVAX antigeenspecifieke T-cel immuunrespons, die kan bijdragen aan bescherming tegen COVID-19.

Werkzaamheid

De werkzaamheid van damlecovatein is aangetoond door immuunoverbrugging van immuunresponsen op een goedgekeurd XBB-aangepast COVID-19-vaccin waarvan de vaccinwerkzaamheid is vastgesteld.

Immunogeniciteit

BIMERVAX XBB.1.16 (voor omikron XBB.1.16 aangepaste BIMERVAX)

De immunogeniciteit van damlecovatein is beoordeeld in het klinisch onderzoek HIPRA-HH-14, een dubbelblind, gerandomiseerd, actief gecontroleerd, klinisch fase 2b/3-onderzoek van non-inferioriteit in meerdere centra ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniciteit van een boostervaccinatie met damlecovatein in vergelijking met een aan een COVID-19 mRNA-vaccin (raxtozinameran) aangepast vaccin, bij volwassenen die minimaal 6 maanden voorafgaand aan inschrijving volledig tegen COVID-19 waren gevaccineerd met een mRNA-vaccin.

Van dit klinisch fase 2b/3-onderzoek werden uitgesloten: personen die zwanger waren, personen die immuungecompromitteerd waren of binnen 90 dagen immunosuppressiva hadden gekregen, personen die enig eerder voor omikron XBB aangepast vaccin hadden gekregen en personen met gediagnosticeerde COVID-19-infectie in de afgelopen 6 maanden. De personen moesten voorafgaand

aan het onderzoek ook een minimaal interval van 3 maanden hebben gehad sinds ontvangst van enige immunotherapie (monoklonale antilichamen, plasma).

Op de afsluitdatum van de tussentijdse analyse waren in totaal 800 personen gevaccineerd. Er zijn in totaal 599 proefpersonen opgenomen in de immunogeniciteitsanalyse (406 proefpersonen gevaccineerd met damlecovatein en 193 proefpersonen gevaccineerd met COVID-19 mRNA-vaccin (raxtozinameran)). Deelnemers werden voorafgaand aan randomisatie gestratificeerd naar leeftijdsgroep en eerder ontvangen aantal doses (3 of ≥ 4 doses). De mediane leeftijd was 45 jaar (bereik: 18 tot 88 jaar), met vergelijkbare leeftijdsbereiken in beide vaccinatiegroepen, met respectievelijk 13,6% en 11,7% proefpersonen van 60 jaar en ouder in de vaccinatiegroepen met damlecovatein en COVID-19 mRNA (raxtozinameran). De meeste proefpersonen hadden 3 (66,9%) of 4 (33,0%) eerdere doses mRNA COVID-19-vaccin gekregen.

De immunogeniciteit van een booster dosis damlecovatein was gebaseerd op een beoordeling van geometrisch gemiddelde titers (geometric mean titres, GMT) van neutraliserende antilichamen, gemeten aan de hand van een op pseudovirion gebaseerde neutralisatie-assay (PBNA), tegen SARS-CoV-2 omikron XBB.1.16 (primair werkzaamheidseindpunt) en omikron XBB.1.5, en bindende antilichamen bij de baseline en op dag 14. De GMT-ratio is het resultaat van de GMT-waarden (ID_{50}) van het COVID-19 mRNA-vaccin (raxtozinameran)/ damlecovatein. Non-inferioriteit van damlecovatein ten opzichte van COVID-19 mRNA-vaccin (raxtozinameran) wordt geconcludeerd als de bovengrens van het 2-zijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval van de GMT-ratio $< 1,5$ is. Superioriteit van damlecovatein ten opzichte van COVID-19 mRNA-vaccin (raxtozinameran) wordt geconcludeerd als de bovengrens van het 2-zijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval van de GMT-ratio $< 1,0$ is (zie tabel 2, kolom GMT-ratio). Bij alle geteste varianten werd superioriteit van damlecovatein bereikt.

Tabel 2: Post-booster GMT-ratio bij BIMERVAX XBB.1.16 (damlecovatein) versus COVID-19 mRNA-vaccin (raxtozinameran) met neutralisatietiters (PBNA) tegen SARS-CoV-2 omikron XBB.1.16 en XBB.1.5 bij de baseline en op dag 14 na de booster dosis

	BIMERVAX XBB.1.16 (damlecovatein) N=406		COVID-19-mRNA-vaccin (raxtozinameran) N=193		COVID-19-mRNA-vaccin (raxtozinameran) / BIMERVAX XBB.1.16
	GMT	95%-BI	GMT	95%-BI	GMT-ratio; (95%-BI)
Baseline					
Omikron XBB.1.16	152,46	134,72 - 172,54	161,57	136,40 - 191,37	1,06 (0,87 - 1,29)
Omikron XBB.1.5	151,93	134,89 - 171,13	167,89	142,04 - 198,44	1,11 (0,90 - 1,35)
Dag 14 na booster					
Omikron XBB.1.16	1.946,38	1.708,44 – 2.217,46	1.512,21	1.261,72 – 1.812,44	0,78 (0,63 - 0,96)
Omikron XBB.1.5	1.888,89	1.676,98 – 2.127,57	1.486,03	1.257,25 – 1.756,45	0,79 (0,64 - 0,96)

N: aantal deelnemers in de per-protocol-populatie.

Afkortingen: GMT = geometrisch gemiddelde titer (Geometric Mean Titre);

BI = betrouwbaarheidsintervallen; PBNA = pseudovirion-based neutralisation assay

BIMERVAX (origineel, heterodimeer van B.1.351- en B.1.1.7-virusstammen)

Personen van 16 jaar en ouder

De immunogeniciteit van BIMERVAX is geëvalueerd in één fase 2b-hoofdonderzoek in meerdere klinische centra (onderzoek HIPRA-HH-2) en in één fase 3-onderzoek in meerdere klinische centra (onderzoek HIPRA-HH-5).

HIPRA-HH-2

Onderzoek HIPRA-HH-2 is een fase 2b-, dubbelblind, gerandomiseerd, actief gecontroleerd, klinisch non-inferioriteitsonderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de immunogeniciteit en veiligheid van een boostervaccinatie met BIMERVAX in vergelijking met het COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran), bij volwassenen die ten minste 6 maanden vóór inschrijving volledig gevaccineerd waren tegen COVID-19 met een mRNA-vaccin. In dit klinische fase 2b-onderzoek werden personen uitgesloten die zwanger waren, personen die immuungecompromitteerd waren of in de voorafgaande 12 weken immunosuppressiva hadden gekregen, evenals personen met eerdere COVID-19-infectie. Als personen voorafgaand aan het onderzoek een immunotherapie hadden ontvangen (monoklonale antilichamen, plasma) moest dit minimaal 3 maanden geleden zijn.

In totaal werden 765 proefpersonen gevaccineerd; 513 proefpersonen ontvingen BIMERVAX en 252 proefpersonen ontvingen het COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran). In totaal werden 751 proefpersonen geanalyseerd (504 proefpersonen met BIMERVAX en 247 proefpersonen met een COVID-19-mRNA-vaccin), waarbij personen die binnen 14 dagen na de booster positief testten op COVID-19 werden uitgesloten. De randomisatie werd gestratificeerd naar leeftijdsgroep (18–64 versus ≥ 65 jaar). De mediane leeftijd was 42 jaar (bereik: 19 tot 76 jaar), met vergelijkbare leeftijdsbereiken in beide vaccingroepen, waaronder 7,4% en 7,1% van de deelnemers van 65 jaar en ouder in respectievelijk de groep met BIMERVAX en de groep met COVID-19-mRNA-vaccin.

De immunogeniciteit van een booster dosis BIMERVAX was gebaseerd op een beoordeling van geometrisch gemiddelde titers (GMT) van neutraliserende antilichamen, gemeten aan de hand van een *pseudovirion-based neutralisation assay* (PBNA), tegen de SARS-CoV-2 (D614G)-stam en de Bèta-, de Delta- en de Omikron BA.1-variant. De GMT-ratio is het resultaat van de GMT-waarden (ID_{50}) van het COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran)/BIMERVAX. Tot non-inferioriteit van BIVERMAX ten opzichte van het COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) wordt geconcludeerd als de bovengrens van het 2-zijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van de GMT-ratio $< 1,4$ is. Tot superioriteit van BIVERMAX ten opzichte van het COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) wordt geconcludeerd als de bovengrens van het 2-zijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van de GMT-ratio $< 1,0$ is (zie tabel 3, kolom GMT-ratio).

Tabel 3: GMT-ratio na booster voor BIMERVAX versus COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) met neutralisatietiters (PBNA) tegen SARS-CoV-2 (D614G-stam), bèta, delta en omikron BA.1 op dag 14, 28, 98 en 182 na booster dosis (per-protocol-populatie).

	BIMERVAX N = 504		COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) N = 247		COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran)/BIMERVAX
	GMT	95%-BI	GMT	95%-BI	GMT-ratio; (95%-BI)
Dag 14 na booster					
D614G-stam	1.949,44	1696,03; 2240,72	3302,34	2793,60; 3903,73	1,69 (1,44; 2,00)
Bèta	4.268,18	3701,04; 4922,21	2608,59	2188,98; 3108,63	0,61 (0,51; 0,73)
Delta	1.459,98	1282,22; 1662,37	1473,73	1253,18; 1733,10	1,01 (0,85; 1,20)
Omikron BA.1	2.032,63	1773,66; 2329,40	1209,23	1019,34; 1434,50	0,59 (0,50; 0,71)
Dag 28 na booster					
D614G-stam	2.241,24	1949,80; 2576,24	2947,35	2494,84; 3481,94	1,32 (1,12; 1,55)
Bèta	3754,90	3255,80; 4330,50	2437,02	2046,38; 2902,22	0,65 (0,54; 0,78)
Delta	1.706,85	1498,96; 1943,58	1508,08	1283,26; 1772,30	0,88 (0,74; 1,05)
Omikron BA.1	1.516,12	1322,89; 1737,58	987,53	833,05; 1170,66	0,65 (0,54; 0,78)

Dag 98 na booster (N: BIMERVAX: 78; N: tozinameran: 42 volgens per-protocol-subset)					
D614G-stam	1.193,17	931,14; 1.528,94;	1.054,61	761,88; 1.459,83	0,88 (0,60; 1,30)
Bèta	1.980,37	1.526,63; 2.568,98	1.150,92	815,99; 1.623,32	0,58 (0,39; 0,88)
Delta	1.981,10	1.547,00; 2.537,02	1.014,07	730,25; 1.408,20	0,51 (0,35; 0,76)
Omikron BA.1	668,25	514,73; 867,56	4.00,71	283,27; 566,83	0,60 (0,40; 0,91)
Dag 182 na booster					
D614G-stam	1.213,44	1.055,38; 1.395,17	752,09	636,46; 888,74	0,62 (0,53; 0,73)
Bèta	2.554,58	2.214,40; 2.947,01	1.774,54	1.489,68; 2.113,88	0,69 (0,58; 0,83)
Delta	2.306,86	2.025,18; 2.627,72	1.256,46	1.068,85; 1.477,02	0,54 (0,46; 0,65)
Omikron BA.1	882,67	769,93; 1.011,91	667,30	562,74; 791,28	0,76 (0,63; 0,91)

N: aantal deelnemers in de per-protocol-populatie.

Afkortingen: GMT = geometrisch gemiddelde titer (Geometric Mean Titre); BI: betrouwbaarheidsintervallen; PBNA = pseudovirion-based neutralisation assay

De immunogeniciteit van een aanvullende boosterdosering BIMERVAX werd beoordeeld bij in totaal 288 personen van 18 jaar en ouder, die eerder ofwel een reeks van 2 doses COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) en één dosis BIMERVAX (cohort 1) ofwel 3 doses COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) (cohort 2) hadden gekregen en een aanvullende boosterdosering met BIMERVAX kregen tussen 6 en 12 maanden na de eerdere dosis. Hiervan werden 190 proefpersonen geanalyseerd in de werkzaamheidspopulatie (80 personen in cohort 1 en 110 proefpersonen in cohort 2). De mediane leeftijd was 49 jaar (bereik: 20 tot 82 jaar), met vergelijkbare leeftijdsbereiken in beide cohorten, inclusief 11,5% proefpersonen van 65 jaar of ouder.

Immunogeniciteit van BIMERVAX als aanvullende boosterdosering was gebaseerd op een beoordeling van geometrisch gemiddelde titers (GMT) van neutraliserende antilichamen, gemeten met een *pseudovirion-based neutralisation assay* (PBNA) tegen de Bèta-, Delta-, Omikron BA.1- en Omikron BA.4/5-varianten. De GMT-ratio is het resultaat van de GMT-waarden (ID_{50}) van 3 doses COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran)/een aanvullende boosterdosering BIMERVAX toegediend na 3 doses COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) of toegediend na 2 doses COVID-19 mRNA en één dosis BIMERVAX. Superioriteit van de aanvullende boosterdosering met BIMERVAX werd bereikt als de bovengrens van het 2-zijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van de GMT-ratio < 1 was (zie tabel 4, kolom GMT-ratio).

Tabel 4: Neutraliserende antilichaamniveaus (PBNA) en GMT-ratio na een aanvullende boosterdosering met BIMERVAX, toegediend ofwel na een primaire reeks met mRNA COVID-19-vaccin en een boosterdosering BIMERVAX (cohort 1) ofwel na een primaire reeks met mRNA-COVID-19-vaccin en een boosterdosering van mRNA-COVID-19-vaccin (cohort 2) tegen Bèta, Delta, Omikron BA.1 en Omikron BA.4/5 op dag 14, 98 en 182 na boosterdosering (per protocolpopulatie)

	Cohort 1 2 doses COVID-19-mRNA+2 doses BIMERVAX			Cohort 2 3 doses COVID-19-mRNA+1 dosis BIMERVAX		
	Post-dosis 3 GMT (95%-BI) N=38	Post-dosis 4 GMT (95%-BI) N=80	GMT- ratio (95%-BI)	Post-dosis 3 GMT (95%-BI) N=38	Post-dosis 4 GMT (95%-BI) N=110	GMT- ratio (95%-BI)
Dag 14 na booster						
Bèta	2.547,34 (1.741,36; 3.726,35)	5.790,20 (4.371,05; 7.670,09)	0,44 (0,28; 0,68)	2.783,85 (1.975,09; 3.923,79)	6.383,89 (5.057,19; 8.058,64)	0,44 (0,31; 0,62)
Delta	1.565,21 (1.041,33; 2.352,66)	5.199,90 (3.752,82; 7.204,97)	0,30 (0,20; 0,46)	1.637,19 (1.130,5; 2.370,9)	4.085,85 (3.057,24; 5.460,52)	0,40 (0,28; 0,57)
Omikron BA.1	1.528,68 (970,94; 2.406,80)	3.580,61 (2.492,90; 5.142,92)	0,43 (0,27; 0,69)	1.739,02 (1.121,56; 2.696,41)	4.049,01 (2.795,38; 5.864,84)	0,43 (0,28; 0,65)
Omikron BA.4/5	1.094,55 (720,53; 1.662,72)	2.945,40 (2.216,80; 3.913,50)	0,37 (0,22; 0,62)	1.295,76 (845,10; 1.986,75)	2.506,46 (1.849,64; 3.396,52)	0,52 (0,34; 0,78)
Dag 98 na booster						
Bèta	1.544,65 (773,99; 3.082,64)	4.609,95 (3.474,24; 6.116,91)	0,34 (0,16; 0,69)	1.601,47 (849,42; 3.019,37)	3.743,39 (2.951,87; 4.747,14)	0,43 (0,23; 0,81)
Delta	1.330,09 (672,40; 2.631,08)	1.864,55 (1.343,99; 2.586,73)	0,71 (0,36; 1,43)	1.102,65 (569,19; 2.136,06)	1.746,82 (1.305,89; 2.336,63)	0,63 (0,33; 1,22)
Omikron BA.1	461,12 (214,68; 990,45)	2.110,41 (1.467,27; 3.035,45)	0,22 (0,10; 0,48)	520,63 (242,27; 1.118,79)	1.980,84 (1.371,69; 2.860,50)	0,26 (0,12; 0,56)
Omikron BA.4/5	n.b.	1.886,95 (1.418,08; 2.510,85)	n.b.	n.b.	1.574,26 (1.156,85; 2.142,28)	n.b.
Dag 182 na booster						
Bèta	809,61 (555,69; 1.179,56)	2.415,77 (1.814,55; 3.216,20)	0,34 (0,22; 0,52)	890,39 (633,9; 1.250,6)	2.088,80 (1.643,29; 2.655,08)	0,43 (0,30; 0,60)
Delta	732,92 (489,25; 1.097,95)	1.309,33 (9.41,50; 1.820,86)	0,56 (0,37; 0,85)	771,85 (534,93; 1.113,71)	1.337,38 (999,37; 1.789,72)	0,58 (0,40; 0,83)
Omikron BA.1	357,34 (227,83; 560,47)	1.756,94 (1.218,19; 2.533,97)	0,20 (0,13; 0,33)	404,87 (262,13; 625,33)	1.900,74 (1.315,82; 2.745,67)	0,21 (0,14; 0,32)
Omikron BA.4/5	n.b.	1.836,26 (1.373,92; 2.454,19)	n.b.	n.b.	1.604,42 (1.179,06; 2.183,22)	n.b.

N: aantal deelnemers met beschikbare gegevens voor het relevante eindpunt

Afkortingen: GMT = geometrisch gemiddelde titer; BI = betrouwbaarheidsinterval; n.b.: niet bepaald

HIPRA-HH-5

Dit onderzoek is een lopend open-label, multicentrisch, klinisch fase 3-onderzoek met één groep, ter beoordeling van de veiligheid en immunogeniciteit van een boostervaccinatie met BIMERVAX voor de preventie van COVID-19 bij proefpersonen die zijn gevaccineerd met verschillende primaire

vaccinschema's, met of zonder eerdere niet-ernstige COVID-19-infecties. BIMERVAX werd ten minste 91 dagen na de laatste dosis of ten minste 30 dagen na de COVID-19-infectie toegediend. In dit klinische fase 3-onderzoek werden personen die zwanger waren uitgesloten, evenals personen die immuungecompromitteerd waren of in de voorafgaande 12 weken immunosuppressiva hadden gekregen. Als personen voorafgaand aan het onderzoek een immunotherapie hadden ontvangen (monoklonale antilichamen, plasma) moest dit minimaal 3 maanden geleden zijn.

Het tussentijds rapport bevat gegevens van in totaal 2.646 proefpersonen die werden gevaccineerd met BIMERVAX als een booster dosis bij gezonde personen (ten minste 16 jaar) die eerder waren gevaccineerd met verschillende COVID-19-vaccins: mRNA-COVID-19-vaccins, tozinameran en elasomeran; en adenovirusvectorvaccins, COVID-19-vaccin (ChAdOx1-S [recombinant]) en COVID-19-vaccin (Ad26.COVS2-S [recombinant]). Hiervan werden 230 proefpersonen (8%) opgenomen in de immunogeniciteitspopulatie. In de immunogeniciteitsanalyse bestond de populatie van de COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran)/ COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran)-vaccingroep uit alle proefpersonen tussen 16–17 jaar oud.

Over het geheel genomen was de mediane leeftijd 34,4 jaar (bereik: 16 tot 85 jaar). De proefpersonen waren in evenwicht wat geslacht betreft, 52,49% mannen en 47,47% vrouwen.

De immunogeniciteit werd gemeten door middel van *pseudovirion-based neutralisation assay* (PBNA) tegen de SARS-CoV-2- (D614G-) stam en tegen bèta, delta en omikron BA.1. Gegevens over GMT (geometrisch gemiddelde titer: ID₅₀) bij de baseline (voorafgaand aan de toediening van de booster dosis) en op dag 14 (2 weken na de toediening van de booster dosis) worden weergegeven in de volgende tabel.

Tabel 5: Geometrisch gemiddelde titers (GMT) van neutraliserende antilichamen, 14 dagen na booster met BIMERVAX bij personen van 16 jaar en ouder – per-protocol-analyse

	Met mRNA voorgevaccineerd (tozinameran) 16-17 jaar N = 11		Met ad-vector voorgevaccineerd (ChAdOx1-S recombinant) ≥ 18 jaar N = 40		Met mRNA voorgevaccineerd (elasomeran) ≥ 18 jaar N = 171	
	GMT	95%-BI	GMT	95%-BI	GMT	95%-BI
Pre-booster						
D614G-stam	720,10	356,96; 1.452,64	288,58	194,56; 428,02	657,49	499,52; 865,43
Bèta	471,68	208,39; 1.067,60	539,49	345,97; 841,26	497,77	376,98; 657,26
Delta	803,84	376,27; 1.717,26	283,75	182,43; 441,35	914,68	657,97; 1.271,55
Omikron BA.1	257,99	99,98; 665,71	159,34	94,02; 270,05	221,62	155,51; 315,84
Dag 14 na booster						
D614G-stam	4.753,65	2.356,45; 9.589,48	2.298,81	1.549,89; 3.409,63	4.437,27	3.371,158; 5.840,55
Bèta	8.820,74	3.897,14; 19.964,72	5.009,47	3.212,53; 7.811,54	6.857,95	5.193,76; 9.055,38
Delta	7.564,79	3.541,05; 16.160,76	2.600,31	1.671,78; 4.044,56	5.811,47	4.180,44; 8.078,87
Omikron BA.1	5.757,43	2.231,25; 14.856,19	1.847,41	1.090,05; 3.131,00	4.379,81	3.073,24; 6.241,85

N: Aantal deelnemers met beschikbare gegevens voor het relevante eindpunt

Afkortingen: GMT = geometrisch gemiddelde titer (Geometric Mean Titre); BI: betrouwbaarheidsintervallen

Jongeren van 12 tot en met 17 jaar

De immunogeniciteit van BIMERVAX bij personen van 12 tot en met 17 jaar werd beoordeeld in het lopend klinisch fase 2b-onderzoek in meerdere centra (onderzoek HIPRA-HH-3).

HIPRA-HH-3

Dit klinisch onderzoek is een lopend, open-label, niet-gecontroleerd non-inferioriteitsonderzoek in fase 2b met één groep in meerdere centra voor de beoordeling van de veiligheid en immunogeniciteit van een boostervaccinatie met BIMERVAX bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar. BIMERVAX werd ten minste 6 maanden na de laatste dosis van de primaire reeks toegediend. Jongeren die zwanger waren en jongeren die immuungecompromiteerd waren of binnen 90 dagen immunosuppressiva hadden gekregen, werden uitgesloten van het HIPRA-HH-3-onderzoek. Deelnemers met een bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie werden uitgesloten van de immunogeniciteitsanalyse.

Op het moment van de tussentijdse analyse waren in totaal 240 jongere deelnemers gevaccineerd met een booster dosis BIMERVAX. Van hen kwamen 88 personen in aanmerking voor de immunogeniciteitsanalyse. In de primaire immunogeniciteitsanalyse, gemeten aan de hand van de Pseudovirion-based neutralisation assay (PBNA), werden geometrisch gemiddelde titers (GMT) van neutraliserende antilichamen tegen Omicron BA.1 vergeleken met waarnemingen bij jongvolwassen deelnemers (leeftijd 18 tot 25 jaar) in het fase 2b-hoofdonderzoek met volwassenen (HIPRA-HH-2), bij de baseline en op dag 14 (2 weken na toediening van de booster dosis). In beide groepen hadden deelnemers die in de analyse waren opgenomen geen eerder gedocumenteerde medische voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie.

Gegevens over titers van neutraliserende antilichamen tegen Omicron BA.1 bij de baseline (voorafgaand aan de toediening van de booster dosis) en op dag 14 na vaccinatie worden in de volgende tabel weergegeven.

Tabel 6: titers van neutraliserende antilichamen tegen Omicron BA.1, 14 dagen na de booster met BIMERVAX bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar (immunogeniciteitspopulatie)

	Statistieken	Jongeren (12-15 jaar) (N=61)	Jongeren (16-17 jaar) (N=27)	Totaal (12-17 jaar) (N=88)
Baseline	Geometrisch gemiddelde	1.240,77	1.457,30	1.303,54
	95%-BI	894,78; 1.720,55	984,9; 2.156,3	1.016,05; 1.672,39
Dag 14	Geometrisch gemiddelde	22.970,81	26.792,00	24.081,34
	95%-BI	18.033,27; 29.260,25	20.150,31; 35.622,86	19.741,36; 29.375,43
	GMFR	18,51	18,38	18,47
	95%-BI	13,28; 25,81	13,15; 25,71	14,41; 23,69
	≥ 4-voudige verandering ten opzichte van de baseline, n (%)	54 (88,5)	27 (100)	81 (92)
	95%-BI	77,8; 95,3	87,2; 100	84,3 ; 96,7

N: Aantal deelnemers met beschikbare gegevens voor het relevante eindpunt

Afkortingen: GMFR = geometrisch gemiddelde x-voudige toename (*Geometric Mean Fold Rise*);

BI: betrouwbaarheidsintervallen

Ouderen

De immunogeniciteit van BIMERVAX XBB.1.16 is aangetoond bij een populatie van ouderen (≥ 65 jaar oud).

Immuungecompromitteerde populatie

De immunogeniciteit en veiligheid van een boosterdosering BIMERVAX werden geëvalueerd in een fase 2b/3, open-label klinisch onderzoek in meerdere centra met een enkele groep (HIPRA-HH-4) bij volwassenen met reeds bestaande immunosuppressieve aandoeningen, waaronder mensen met een humaan immunodeficiëntievirus (hiv)-infectie met aanhoudende CD4 T-celtellingen van < 400/mm³ in de afgelopen 6 maanden, niertransplantatie met onderhoudsbehandeling met immunosuppressiva, hemodialyse/peritoneale dialyse, primaire immundeficiënties met IgG-vervangingstherapie, en auto-immuunziekte met behandeling met rituximab/ocrelizumab. De boosterdosering BIMERVAX werd ten minste 91 dagen na 3 eerdere doses COVID-19-vaccin toegediend, of na 2 doses plus een gedocumenteerde voorgeschiedenis van COVID-19. Deelnemers met een voorgeschiedenis van COVID-19 mochten deelnemen indien de diagnose ten minste 91 dagen vóór de inschrijving was gesteld.

In totaal werden 238 personen gevaccineerd met een boosterdosering BIMERVAX, en in totaal werden 228 deelnemers geanalyseerd, vanwege de uitsluiting van deelnemers die binnen 14 dagen na de booster positief testten op COVID-19. De mediane leeftijd was 56 jaar (bereik: 21 tot 90 jaar).

Immunogeniciteit werd gemeten door middel van een pseudovirion-gebaseerde neutralisatietest (PBNA) tegen SARS-CoV-2 (D614G)-stam, en tegen bèta en omikron BA.1 en BA.4/5 tot 12 maanden na de boosterdosering bij alle onderzochte immunosuppressieve aandoeningen, behalve bij personen met een bevestigde hiv-infectie, waarbij immunogeniciteit werd gemeten door een virusneutralisatietest (VNA) tegen SARS-CoV-2 (D614G)-stam en omikron BA.2. Een boosterdosering BIMERVAX verhoogde de humorale immunerespons bij alle immunosuppressieve aandoeningen, behalve bij personen met auto-immuunziekte die werden behandeld met rituximab/ocrelizumab. Er werd echter geen vergelijking uitgevoerd met immunocompetente personen om inzicht te krijgen in de omvang van het mogelijke verschil in immuneresponsen. De klinische relevantie van de gerapporteerde immuneresponsen bij immuungecompromitteerde personen is daarom onbekend.

Pediatriese patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met BIMERVAX in een of meerdere subgroepen van pediatriese patiënten ter preventie van COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering.

Genotoxiciteit en carcinogeniciteit

BIMERVAX XBB.1.16 is niet beoordeeld op zijn genotoxisch of carcinogeen potentieel. De componenten van het vaccin hebben naar verwachting geen genotoxisch of carcinogeen potentieel.

Reproductietoxiciteit

Een onderzoek naar ontwikkelings- en reproductietoxiciteit werd uitgevoerd bij vrouwtjes- en mannetjesratten voorafgaand aan de paring en tijdens de dracht. BIMERVAX werd intramusculair toegediend (equivalent aan een volledige menselijke dosis) aan vrouwtjesratten bij vier gelegenheden: 21 en 14 dagen voorafgaand aan de paring en op drachtdagen 9 en 19. Mannetjesratten kregen drie toedieningen: 35, 28 en 6 dagen voorafgaand aan de paring. Er werden geen vaccingerelateerde bijwerkingen waargenomen op de vruchtbaarheid, dracht/lactatie of de ontwikkeling van het embryo/de foetus en nakomelingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumfosfaatdodecahydraat
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Natriumchloride
Kaliumchloride
Water voor injecties

Voor adjuvans: zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of verdund worden.

6.3 Houdbaarheid

1 jaar bij 2 °C – 8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.

De flacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml emulsie in een flacon (type I-glas) met eenmalige dosis afgesloten met een type I-stop van elastomeer en een aluminium verzegeling voorzien van een plastic flip-offdop.

Elke flacon met eenmalige dosis bevat 1 dosis van 0,5 ml.

Verpakkingsgrootte: 5, 10 of 20 flacons met eenmalige dosis.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en ander instructies

Hanteringsinstructies en toediening

Het vaccin moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden gehanteerd met behulp van aseptische techniek om de steriliteit van elke dosis te garanderen.

Vorbereiding voor gebruik

- Het vaccin wordt klaar voor gebruik geleverd in een injectieflacon met één dosis.
- Ongeopende vaccins moeten worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C en in de buitenverpakking worden bewaard ter bescherming tegen licht.
- Haal de injectieflacon met vaccin onmiddellijk vóór gebruik uit de buitenverpakking

Inspecteer de flacon

- Draai de flacon voorzichtig rond voordat u de dosis optrekt. Niet schudden.
- Elke flacon bevat een witte en homogene emulsie.

- Inspecteer het vaccin voorafgaand aan toediening op zichtbare deeltjes en/of verkleuring. Het vaccin niet toedienen als deze aanwezig zijn.

Dien het vaccin toe

- Elke flacon bevat een overvulling om ervoor te zorgen dat er een dosis van 0,5 ml kan worden geëxtraheerd. Werp eventueel resterend vaccin in de flacon weg nadat de dosis van 0,5 ml is geëxtraheerd.
- Voor toediening via intramusculaire injectie, bij voorkeur in de deltapier van de bovenarm, wordt één dosis van 0,5 ml opgetrokken in een steriele naald en steriele spuit.
- Meng het vaccin niet in dezelfde spuit met andere vaccins of geneesmiddelen.
- Overtollig vaccin uit meerdere flacons niet samenvoegen.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hipra Human Health, S.L.U.
Avda. la Selva, 135
17170 Amer (Girona)
SPANJE

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1709/005
EU/1/22/1709/006
EU/1/22/1709/007

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 maart 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BIMERVAX LP.8.1 emulsie voor injectie
COVID-19-vaccin (recombinant, geadjuvanteerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit is een flacon voor een eenmalige dosis die 1 dosis van 0,5 ml bevat.

Eén dosis (0,5 ml) bevat 40 microgram van een homodimeer* van het receptorbindend domein (*receptor binding domain*, RBD) van recombinant spike-eiwit (S-eiwit) van één SARS-CoV-2-virusstam (Omikron LP.8.1-LP.8.1 stam), geadjuvanteerd met SQBA.

*Geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie met behulp van een plasmide-expressievector in een CHO-cel lijn.

SQBA-adjuvans bevat per dosis van 0,5 ml: squalen (9,75 mg), polysorbaat 80 (1,18 mg), sorbitantrioleaat (1,18 mg), natriumcitraat (0,66 mg), citroenzuur (0,04 mg) en water voor injecties.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Emulsie voor injectie (injectie).
Witte homogene emulsie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

BIMERVAX LP.8.1 is geïndiceerd voor actieve immunisatie ter voorkoming van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2 bij personen van 12 jaar en ouder

Het gebruik van dit vaccin moet in overeenstemming zijn met officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen van 12 jaar en ouder

Er moet één intramusculaire dosis (0,5 ml) BIMERVAX LP.8.1 worden toegediend, ongeacht eerdere COVID-19-vaccinatiestatus (zie rubriek 5.1).

Bij personen die eerder gevaccineerd zijn met een COVID-19-vaccin, moet BIMERVAX LP.8.1 ten minste 6 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Immuungecompromitteerde personen

Extra doses kunnen worden toegediend aan personen met een ernstig verzwakt immuunsysteem in overeenstemming met de officiële aanbevelingen, zie rubriek 4.4 en 5.1.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist bij personen ≥ 65 jaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van BIMERVAX LP.8.1 bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

BIMERVAX LP.8.1 is alleen bestemd voor intramusculaire toediening, bij voorkeur in de deltaspier van de bovenarm.

Dien dit vaccin niet intravasculair, subcutaan of intradermaal toe.

Het vaccin mag niet worden gemengd in dezelfde spuit met andere vaccins of geneesmiddelen.

Voor te nemen voorzorgen vóór toediening van het vaccin, zie rubriek 4.4.

Zie rubriek 6.6 voor instructies over het hanteren en afvoeren van het vaccin.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid en anafylaxie

Voorvallen van anafylaxie zijn gemeld bij COVID-19-vaccins. Passende medische behandeling en toezicht moeten altijd voorhanden zijn in geval van een anafylactische reactie na toediening van het vaccin.

Aanbevolen wordt om na vaccinatie ten minste 15 minuten nauwlettend te observeren.

Er mag geen verdere dosis van het vaccin gegeven worden aan diegenen die een anafylactische reactie hebben gehad na een eerdere dosis BIMERVAX.

Angstgerelateerde reacties

Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties kunnen optreden in verband met vaccinatie als een psychogene reactie op de naaldinjectie. Het is belangrijk dat er voorzorgsmaatregelen worden genomen om letsel door flauwvallen te voorkomen.

Gelijktijdige ziekte

Vaccinatie moet worden uitgesteld bij personen die lijden aan acute ernstige koortsziekte of acute infectie. De aanwezigheid van een lichte infectie en/of laaggradige koorts mag de vaccinatie niet vertragen.

Trombocytopenie en stollingsstoornissen

Net als bij andere intramusculaire injecties moet het vaccin met voorzichtigheid worden toegediend aan personen die antistollingstherapie krijgen of aan personen met trombocytopenie of een

stollingsstoornis (zoals hemofilie), omdat bij deze personen bloeding of blauwe plekken kunnen optreden na een intramusculaire toediening.

Personen met een verzwakt immuunsysteem

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de immunogeniciteit en veiligheid van het vaccin wanneer het wordt toegediend aan immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die een behandeling met immunosuppressiva krijgen (zie rubriek 5.1). De werkzaamheid van BIMERVAX LP.8.1 kan lager zijn bij immuungecompromitteerde personen.

Duur van de bescherming

De duur van de bescherming die het vaccin biedt is onbekend, omdat deze nog wordt bepaald door lopende klinische onderzoeken.

Beperkingen van de doeltreffendheid van het vaccin

Zoals bij elk vaccin is het mogelijk dat vaccinatie met BIMERVAX LP.8.1 niet alle ontvangers van het vaccin beschermt.

Hulpstoffen met bekend effect

Kalium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

Natrium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Polysorbaat 80

Dit vaccin bevat 1,18 mg polysorbaat 80 per dosis. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Gelijktijdige toediening van BIMERVAX LP.8.1 met andere vaccins is niet onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen ervaring met het gebruik van BIMERVAX LP.8.1 bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryofetale ontwikkeling, geboorte of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Toediening van BIMERVAX LP.8.1 tijdens de zwangerschap mag alleen worden overwogen wanneer de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's voor de moeder en foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of BIMERVAX LP.8.1 in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan BIMERVAX LP.8.1 verwaarloosbaar is.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

BIMERVAX LP.8.1 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige van de in rubriek 4.8 genoemde effecten kunnen echter tijdelijk de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

BIMERVAX (origineel, heterodimeer van B.1.351- en B.1.1.7-virusstammen)

Personen van 18 jaar en ouder

De vaakst voorkomende bijwerkingen die werden gemeld na een boosterdosering BIMERVAX bij volwassen personen die een primaire reeks van het mRNA COVID-19-vaccin kregen, waren pijn op de injectieplaats (82,9%), hoofdpijn (30,9%), vermoeidheid (31,1%) en myalgie (20,7%). De mediane duur van lokale en systemische bijwerkingen was 1 tot 3 dagen. De meeste bijwerkingen traden op binnen 3 dagen na vaccinatie en waren licht tot matig van ernst.

De meest voorkomende bijwerkingen die werden gemeld na een extra boosterdosering BIMERVAX als vierde dosis, waren pijn op de injectieplaats (79,9%), hoofdpijn (25,0%) en vermoeidheid (25,0%). De mediane duur van plaatselijke en systemische bijwerkingen was 1 tot 3 dagen. De meeste bijwerkingen traden op binnen 3 dagen na vaccinatie en waren van lichte tot matige ernst.

Jongeren van 12 tot en met 17 jaar

De vaakst voorkomende bijwerkingen die werden gemeld na een boosterdosering BIMERVAX bij jongeren waren pijn op de injectieplaats (77,5%), hoofdpijn (28,3%), vermoeidheid (29,3%) en malaise (22,5%). De mediane duur van lokale en systemische bijwerkingen was 1 tot 3 dagen. De meeste bijwerkingen traden op binnen 2 dagen na vaccinatie op en waren licht tot matig van ernst.

BIMERVAX XBB.1.16 (voor omikron XBB.1.16 aangepaste BIMERVAX)

De veiligheid van BIMERVAX XBB.1.16 is afgeleid van de veiligheidsgegevens van het BIMERVAX-vaccin (origineel, heterodimere stammen B.1.351 en B.1.1.7) en de veiligheidsgegevens uit het klinisch onderzoek naar het aangepaste vaccin BIMERVAX XBB.1.16.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosering BIMERVAX XBB.1.16 was vergelijkbaar met hetgeen werd waargenomen na de boosterdosering BIMERVAX (origineel, heterodimere stammen B.1.351 en B.1.1.7). De vaakst gemelde bijwerkingen waren pijn op de injectieplaats (68,11%), hoofdpijn (23,42%), vermoeidheid (19,60%) en myalgie (13,62%). De meeste bijwerkingen waren licht tot matig qua intensiteit. Er zijn geen nieuwe bijwerkingen vastgesteld voor de boosterdosering BIMERVAX XBB.1.16.

BIMERVAX LP.8.1 (voor Omicron LP.8.1-aangepaste BIMERVAX)

De veiligheid van BIMERVAX LP.8.1 is afgeleid van veiligheidsgegevens van het BIMERVAX-vaccin (oorspronkelijk, heterodimeer B.1.351- en B.1.1.7-stammen) en van het voor Omicron XBB.1.16-aangepaste BIMERVAX-vaccin.

Overzicht van bijwerkingen

Het onderstaande veiligheidsprofiel is gebaseerd op de samengevoegde veiligheidsgegevens die zijn gegenereerd in twee klinische onderzoeken van fase 2b en fase 3 met in totaal 3.156 personen van 18 jaar en ouder, die ten minste 3 maanden na een eerder COVID-19-vaccin één boosterdosering BIMERVAX kregen. De gemiddelde duur van de opvolging voor de veiligheid was 12 maanden voor 99,4% van de personen en 6 maanden voor 0,6% van de personen.

De veiligheid van een aanvullende boosterdosering BIMERVAX als vierde dosis werd beoordeeld onder 288 personen van 18 jaar of ouder, die of 3 doses COVID-19 mRNA-vaccin (tozinameran) of 2 doses COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) en 1 dosis BIMERVAX voltooid hadden, en een aanvullende boosterdosering met BIMERVAX kregen tussen de 6 en 12 maanden na de eerdere derde dosis.

De veiligheid van een boosterdosering BIMERVAX bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar is gebaseerd op veiligheidsgegevens uit het klinisch fase 3-onderzoek en het lopend klinisch fase 2b-onderzoek. In totaal ontvingen 276 deelnemers met en zonder medische voorgeschiedenis van eerdere SARS-CoV-2-infectie een boosterdosering BIMERVAX, ten minste 3 maanden na de laatste dosis van de primaire reeks.

De veiligheid van een boosterdosering BIMERVAX XBB.1.16 werd beoordeeld in een lopend klinisch fase 2b/3-onderzoek met personen van 18 jaar en ouder die ten minste 6 maanden voordat ze een boosterdosering BIMERVAX XBB.1.16 kregen volledig gevaccineerd waren tegen COVID-19 met een mRNA-vaccin. Uit dit onderzoek zijn veiligheidsgegevens beschikbaar van 602 personen die een boosterdosering BIMERVAX XBB.1.16 kregen, met een mediane opvolgingstijd van 6 maanden.

Bijwerkingen waargenomen tijdens klinische onderzoeken worden hieronder vermeld volgens de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen van klinische onderzoeken met BIMERVAX bij personen van 12 jaar en ouder

Stelsel/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Lymfadenopathie ^a			
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn		Duizeligheid Slaperigheid	Paresthesie Hypo-esthesie	
Hartaandoeningen					Pericarditis ^c
Maagdarmsstelselaandoeningen		Diarree Braken Misselijkheid		Odynofagie Buikpijn ^b	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Pruritus	Urticaria Koud zweet Uitslag Erytheem	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie		Artralgie		

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Pijn op de injectieplaats Vermoeidheid	Zwelling op de injectieplaats Erytheem op de injectieplaats Injectieplaats- verharding Pyrexie Pijn in de oksel	Asthenie Koude rillingen Malaise Pruritus op de injectieplaats	Blauwe plekken op de injectieplaats Overgevoeligheid op de injectieplaats	

^a Deze term omvatte ook voorvallen gemeld als lymfadenitis

^b Deze term omvatte ook voorvallen gemeld als pijn in de boven- en onderbuik

^c Op basis van een enkel voorval tijdens klinische onderzoeken

Pediatrische patiënten

Injectieplaats-verharding, malaise, pijn in de oksel en artralgie traden vaker op bij jongeren dan bij volwassenen, waarbij de frequentie bij jongeren zeer vaak was.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#) en het batch-/partijnummer te vermelden, indien beschikbaar.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering wordt monitoring van vitale functies en mogelijke symptomatische behandeling aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, COVID-19-vaccins, ATC-code: J07BN04

Werkingsmechanisme

BIMERVAX is een recombinant-eiwitvaccin waarvan de werkzame stof (antigeen) een dimeer van het receptorbindend domein (RBD) van recombinant spike (S)-eiwit van twee SARS-CoV-2-virus is. Na toediening wordt een immuunrespons gegenereerd, zowel op humoraal als cellulair niveau, tegen het RBD-antigeen van SARS-CoV-2. Neutraliserende antilichamen tegen het RBD-domein van SARS-CoV-2 voorkomen RBD-binding aan het cellulaire doelwit ACE2, waardoor membraanfusie en virale infectie worden geblokkeerd. Bovendien induceert BIMERVAX antigeenspecifieke T-cel immuunrespons, die kan bijdragen aan bescherming tegen COVID-19.

Werkzaamheid

De werkzaamheid van BIMERVAX en BIMERVAX XBB.1.16 is afgeleid door middel van immuunoverbrugging van de immuunrespons op een goedgekeurd COVID-19-vaccin, waarvoor werkzaamheid is vastgesteld. De werkzaamheid van BIMERVAX LP.8.1 is afgeleid van de immunogeniciteitsgegevens van eerdere BIMERVAX-vaccins.

Immunogeniciteit

BIMERVAX XBB.1.16 (voor omikron XBB.1.16 aangepaste BIMERVAX)

De immunogeniciteit van damlecovatein is beoordeeld in het klinisch onderzoek HIPRA-HH-14, een dubbelblind, gerandomiseerd, actief gecontroleerd, klinisch fase 2b/3-onderzoek van non-inferioriteit in meerdere centra ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniciteit van een boostervaccinatie met damlecovatein in vergelijking met een aan een COVID-19 mRNA-vaccin (raxtozinameran) aangepast vaccin, bij volwassenen die minimaal 6 maanden voorafgaand aan inschrijving volledig tegen COVID-19 waren gevaccineerd met een mRNA-vaccin.

Van dit klinisch fase 2b/3-onderzoek werden uitgesloten: personen die zwanger waren, personen die immuungecompromitteerd waren of binnen 90 dagen immunosuppressiva hadden gekregen, personen die enig eerder voor omikron XBB aangepast vaccin hadden gekregen en personen met gediagnosticeerde COVID-19-infectie in de afgelopen 6 maanden. De personen moesten voorafgaand aan het onderzoek ook een minimaal interval van 3 maanden hebben gehad sinds ontvangst van enige immunotherapie (monoklonale antilichamen, plasma).

Op de afsluitdatum van de tussentijdse analyse waren in totaal 800 personen gevaccineerd. Er zijn in totaal 599 proefpersonen opgenomen in de immunogeniciteitsanalyse (406 proefpersonen gevaccineerd met damlecovatein en 193 proefpersonen gevaccineerd met COVID-19 mRNA-vaccin (raxtozinameran)). Deelnemers werden voorafgaand aan randomisatie gestratificeerd naar leeftijdsgroep en eerder ontvangen aantal doses (3 of ≥ 4 doses). De mediane leeftijd was 45 jaar (bereik: 18 tot 88 jaar), met vergelijkbare leeftijdsbereiken in beide vaccinatiegroepen, met respectievelijk 13,6% en 11,7% proefpersonen van 60 jaar en ouder in de vaccinatiegroepen met damlecovatein en COVID-19 mRNA (raxtozinameran). De meeste proefpersonen hadden 3 (66,9%) of 4 (33,0%) eerdere doses mRNA COVID-19-vaccin gekregen.

De immunogeniciteit van een booster dosis damlecovatein was gebaseerd op een beoordeling van geometrisch gemiddelde titers (geometric mean titres, GMT) van neutraliserende antilichamen, gemeten aan de hand van een op pseudovirion gebaseerde neutralisatie-assay (PBNA), tegen SARS-CoV-2 omikron XBB.1.16 (primair werkzaamheidseindpunt) en omikron XBB.1.5, en bindende antilichamen bij de baseline en op dag 14. De GMT-ratio is het resultaat van de GMT-waarden (ID_{50}) van het COVID-19 mRNA-vaccin (raxtozinameran)/ damlecovatein. Non-inferioriteit van damlecovatein ten opzichte van COVID-19 mRNA-vaccin (raxtozinameran) wordt geconcludeerd als de bovengrens van het 2-zijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval van de GMT-ratio $< 1,5$ is. Superioriteit van damlecovatein ten opzichte van COVID-19 mRNA-vaccin (raxtozinameran) wordt geconcludeerd als de bovengrens van het 2-zijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval van de GMT-ratio $< 1,0$ is (zie tabel 2, kolom GMT-ratio). Bij alle geteste varianten werd superioriteit van damlecovatein bereikt.

Tabel 2: Post-booster GMT-ratio bij BIMERVAX XBB.1.16 (damlecovatein) versus COVID-19 mRNA-vaccin (raxtozinameran) met neutralisatietiters (PBNA) tegen SARS-CoV-2 omikron XBB.1.16 en XBB.1.5 bij de baseline en op dag 14 na de boosterdosering

	BIMERVAX XBB.1.16 (damlecovatein) N=406		COVID-19-mRNA-vaccin (raxtozinameran) N=193		COVID-19-mRNA-vaccin (raxtozinameran) / BIMERVAX XBB.1.16
	GMT	95%-BI	GMT	95%-BI	GMT-ratio; (95%-BI)
Baseline					
Omikron XBB.1.16	152,46	134,72 - 172,54	161,57	136,40 - 191,37	1,06 (0,87 - 1,29)
Omikron XBB.1.5	151,93	134,89 - 171,13	167,89	142,04 - 198,44	1,11 (0,90 - 1,35)
Dag 14 na booster					
Omikron XBB.1.16	1.946,38	1.708,44 – 2.217,46	1.512,21	1.261,72 – 1.812,44	0,78 (0,63 - 0,96)
Omikron XBB.1.5	1.888,89	1.676,98 – 2.127,57	1.486,03	1.257,25 – 1.756,45	0,79 (0,64 - 0,96)

N: aantal deelnemers in de per-protocol-populatie.

Afkortingen: GMT = geometrisch gemiddelde titer (Geometric Mean Titre);

BI = betrouwbaarheidsintervallen; PBNA = pseudovirion-based neutralisation assay

BIMERVAX (origineel, heterodimeer van B.1.351- en B.1.1.7-virusstammen)

Personen van 16 jaar en ouder

De immunogeniciteit van BIMERVAX is geëvalueerd in één fase 2b-hoofdonderzoek in meerdere klinische centra (onderzoek HIPRA-HH-2) en in één fase 3-onderzoek in meerdere klinische centra (onderzoek HIPRA-HH-5).

HIPRA-HH-2

Onderzoek HIPRA-HH-2 is een fase 2b-, dubbelblind, gerandomiseerd, actief gecontroleerd, klinisch non-inferioriteitsonderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de immunogeniciteit en veiligheid van een boostervaccinatie met BIMERVAX in vergelijking met het COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran), bij volwassenen die ten minste 6 maanden vóór inschrijving volledig gevaccineerd waren tegen COVID-19 met een mRNA-vaccin. In dit klinische fase 2b-onderzoek werden personen uitgesloten die zwanger waren, personen die immuungecompromitteerd waren of in de voorafgaande 12 weken immunosuppressiva hadden gekregen, evenals personen met eerdere COVID-19-infectie. Als personen voorafgaand aan het onderzoek een immunotherapie hadden ontvangen (monoklonale antilichamen, plasma) moest dit minimaal 3 maanden geleden zijn.

In totaal werden 765 proefpersonen gevaccineerd; 513 proefpersonen ontvingen BIMERVAX en 252 proefpersonen ontvingen het COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran). In totaal werden 751 proefpersonen geanalyseerd (504 proefpersonen met BIMERVAX en 247 proefpersonen met een COVID-19-mRNA-vaccin), waarbij personen die binnen 14 dagen na de booster positief testten op COVID-19 werden uitgesloten. De randomisatie werd gestratificeerd naar leeftijdsgroep (18–64 versus ≥ 65 jaar). De mediane leeftijd was 42 jaar (bereik: 19 tot 76 jaar), met vergelijkbare leeftijdsbereiken in beide vaccingroepen, waaronder 7,4% en 7,1% van de deelnemers van 65 jaar en ouder in respectievelijk de groep met BIMERVAX en de groep met COVID-19-mRNA-vaccin.

De immunogeniciteit van een boosterdosering BIMERVAX was gebaseerd op een beoordeling van geometrisch gemiddelde titers (GMT) van neutraliserende antilichamen, gemeten aan de hand van een *pseudovirion-based neutralisation assay* (PBNA), tegen de SARS-CoV-2 (D614G)-stam en de Bèta-, de Delta- en de Omikron BA.1-variant. De GMT-ratio is het resultaat van de GMT-waarden (ID_{50}) van het COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran)/BIMERVAX. Tot non-inferioriteit van BIMERVAX ten opzichte van het COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) wordt geconcludeerd als de bovengrens van het 2-zijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van de GMT-ratio $< 1,4$ is. Tot superioriteit van

BIVERMAX ten opzichte van het COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) wordt geconcludeerd als de bovengrens van het 2-zijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van de GMT-ratio < 1,0 is (zie tabel 3, kolom GMT-ratio).

Tabel 3: GMT-ratio na booster voor BIMERVAX versus COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) met neutralisatietiters (PBNA) tegen SARS-CoV-2 (D614G-stam), bèta, delta en omikron BA.1 op dag 14, 28, 98 en 182 na boosterdosering (per-protocol-populatie).

	BIMERVAX N = 504		COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) N = 247		COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran)/BIMERVAX GMT-ratio; (95%-BI)
	GMT	95%-BI	GMT	95%-BI	
Dag 14 na booster					
D614G-stam	1.949,44	1.696,03; 2.240,72	3.302,34	2.793,60; 3.903,73	1,69 (1,44; 2,00)
Bèta	4.268,18	3.701,04; 4.922,21	2.608,59	2.188,98; 3.108,63	0,61 (0,51; 0,73)
Delta	1.459,98	1.282,22; 1.662,37	1.473,73	1.253,18; 1.733,10	1,01 (0,85; 1,20)
Omikron BA.1	2.032,63	1.773,66; 2.329,40	1.209,23	1.019,34; 1.434,50	0,59 (0,50; 0,71)
Dag 28 na booster					
D614G-stam	2.241,24	1.949,80; 2.576,24	2.947,35	2.494,84; 3.481,94	1,32 (1,12; 1,55)
Bèta	3.754,90	3.255,80; 4.330,50	2.437,02	2.046,38; 2.902,22	0,65 (0,54; 0,78)
Delta	1.706,85	1.498,96; 1.943,58	1.508,08	1.283,26; 1.772,30	0,88 (0,74; 1,05)
Omikron BA.1	1.516,12	1.322,89; 1.737,58	987,53	833,05; 1.170,66	0,65 (0,54; 0,78)
Dag 98 na booster (N: BIMERVAX: 78; N: tozinameran: 42 volgens per-protocol-subset)					
D614G-stam	1.193,17	931,14; 1.528,94;	1.054,61	761,88; 1.459,83	0,88 (0,60; 1,30)
Bèta	1.980,37	1.526,63; 2.568,98	1.150,92	815,99; 1.623,32	0,58 (0,39; 0,88)
Delta	1.981,10	1.547,00; 2.537,02	1.014,07	730,25; 1.408,20	0,51 (0,35; 0,76)
Omikron BA.1	668,25	514,73; 867,56	400,71	283,27; 566,83	0,60 (0,40; 0,91)
Dag 182 na booster					
D614G-stam	1.213,44	1.055,38; 1.395,17	752,09	636,46; 888,74	0,62 (0,53; 0,73)
Bèta	2.554,58	2.214,40; 2.947,01	1.774,54	1.489,68; 2.113,88	0,69 (0,58; 0,83)
Delta	2.306,86	2.025,18; 2.627,72	1.256,46	1.068,85; 1.477,02	0,54 (0,46; 0,65)
Omikron BA.1	882,67	769,93; 1.011,91	667,30	562,74; 791,28	0,76 (0,63; 0,91)

N: aantal deelnemers in de per-protocol-populatie.

Afkortingen: GMT = geometrisch gemiddelde titer (Geometric Mean Titre); BI: betrouwbaarheidsintervallen; PBNA = pseudovirion-based neutralisation assay

De immunogeniciteit van een aanvullende boosterdosering BIMERVAX werd beoordeeld bij in totaal 288 personen van 18 jaar en ouder, die eerder ofwel een reeks van 2 doses COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) en één dosis BIMERVAX (cohort 1) ofwel 3 doses COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) (cohort 2) hadden gekregen en een aanvullende boosterdosering met BIMERVAX kregen tussen 6 en 12 maanden na de eerdere dosis. Hiervan werden 190 proefpersonen geanalyseerd in de werkzaamheidspopulatie (80 personen in cohort 1 en 110 proefpersonen in cohort 2). De mediane

leeftijd was 49 jaar (bereik: 20 tot 82 jaar), met vergelijkbare leeftijdsbereiken in beide cohorten, inclusief 11,5% proefpersonen van 65 jaar of ouder.

Immunogeniciteit van BIMERVAX als aanvullende boosterdosering was gebaseerd op een beoordeling van geometrisch gemiddelde titers (GMT) van neutraliserende antilichamen, gemeten met een *pseudovirion-based neutralisation assay* (PBNA) tegen de Bèta-, Delta-, Omikron BA.1- en Omikron BA.4/5-varianten. De GMT-ratio is het resultaat van de GMT-waarden (ID₅₀) van 3 doses COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran)/een aanvullende boosterdosering BIMERVAX toegediend na 3 doses COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran) of toegediend na 2 doses COVID-19 mRNA en één dosis BIMERVAX. Superioriteit van de aanvullende boosterdosering met BIMERVAX werd bereikt als de bovengrens van het 2-zijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van de GMT-ratio < 1 was (zie tabel 4, kolom GMT-ratio).

Tabel 4: Neutraliserende antilichaamniveaus (PBNA) en GMT-ratio na een aanvullende boosterdosering met BIMERVAX, toegediend ofwel na een primaire reeks met mRNA COVID-19-vaccin en een boosterdosering BIMERVAX (cohort 1) ofwel na een primaire reeks met mRNA-COVID-19-vaccin en een boosterdosering van mRNA-COVID-19-vaccin (cohort 2) tegen Bèta, Delta, Omikron BA.1 en Omikron BA.4/5 op dag 14, 98 en 182 na boosterdosering (per protocolpopulatie)

	Cohort 1 2 doses COVID-19-mRNA+2 doses BIMERVAX			Cohort 2 3 doses COVID-19-mRNA+1 dosis BIMERVAX		
	Post-dosis 3 GMT (95%-BI) N=38	Post-dosis 4 GMT (95%-BI) N=80	GMT- ratio (95%-BI)	Post-dosis 3 GMT (95%-BI) N=38	Post-dosis 4 GMT (95%-BI) N=110	GMT- ratio (95%-BI)
Dag 14 na booster						
Bèta	2.547,34 (1.741,36; 3.726,35)	5.790,20 (4.371,05; 7.670,09)	0,44 (0,28; 0,68)	2.783,85 (1.975,09; 3.923,79)	6.383,89 (5.057,19; 8.058,64)	0,44 (0,31; 0,62)
Delta	1.565,21 (1.041,33; 2.352,66)	5.199,90 (3.752,82; 7.204,97)	0,30 (0,20; 0,46)	1.637,19 (1.130,5; 2.370,9)	4.085,85 (3.057,24; 5.460,52)	0,40 (0,28; 0,57)
Omikron BA.1	1.528,68 (970,94; 2.406,80)	3.580,61 (2.492,90; 5.142,92)	0,43 (0,27; 0,69)	1.739,02 (1.121,56; 2.696,41)	4.049,01 (2.795,38; 5.864,84)	0,43 (0,28; 0,65)
Omikron BA.4/5	1.094,55 (720,53; 1.662,72)	2.945,40 (2.216,80; 3.913,50)	0,37 (0,22; 0,62)	1.295,76 (845,10; 1.986,75)	2.506,46 (1.849,64; 3.396,52)	0,52 (0,34; 0,78)
Dag 98 na booster						
Bèta	1.544,65 (773,99; 3.082,64)	4.609,95 (3.474,24; 6.116,91)	0,34 (0,16; 0,69)	1.601,47 (849,42; 3.019,37)	3.743,39 (2.951,87; 4.747,14)	0,43 (0,23; 0,81)
Delta	1.330,09 (672,40; 2.631,08)	1.864,55 (1.343,99; 2.586,73)	0,71 (0,36; 1,43)	1.102,65 (569,19; 2.136,06)	1.746,82 (1.305,89; 2.336,63)	0,63 (0,33; 1,22)
Omikron BA.1	461,12 (214,68; 990,45)	2110,41 (1467,27; 3035,45)	0,22 (0,10; 0,48)	520,63 (242,27; 1.118,79)	1.980,84 (1.371,69; 2.860,50)	0,26 (0,12; 0,56)
Omikron BA.4/5	n.b.	1.886,95 (1.418,08; 2.510,85)	n.b.	n.b.	1.574,26 (1.156,85; 2.142,28)	n.b.
Dag 182 na booster						
Bèta	809,61 (555,69; 1.179,56)	2.415,77 (1.814,55; 3.216,20)	0,34 (0,22; 0,52)	890,39 (633,9; 1.250,6)	2.088,80 (1.643,29; 2.655,08)	0,43 (0,30; 0,60)
Delta	732,92	1.309,33	0,56	771,85	1.337,38	0,58

	(489,25; 1.097,95)	(9.41,50; 1.820,86)	(0,37; 0,85)	(534,93; 1.113,71)	(999,37; 1.789,72)	(0,40; 0,83)
Omikron BA.1	357,34 (227,83; 560,47)	1.756,94 (1218,19; 2533,97)	0,20 (0,13; 0,33)	404,87 (262,13; 625,33)	1.900,74 (1.315,82; 2.745,67)	0,21 (0,14; 0,32)
Omikron BA.4/5	n.b.	1.836,26 (1.373,92; 2.454,19)	n.b.	n.b.	1.604,42 (1.179,06; 2.183,22)	n.b.

N: aantal deelnemers met beschikbare gegevens voor het relevante eindpunt

Afkortingen: GMT = geometrisch gemiddelde titer; BI = betrouwbaarheidsinterval; n.b.: niet bepaald

HIPRA-HH-5

Dit onderzoek is een lopend open-label, multicentrisch, klinisch fase 3-onderzoek met één groep, ter beoordeling van de veiligheid en immunogeniciteit van een boostervaccinatie met BIMERVAX voor de preventie van COVID-19 bij proefpersonen die zijn gevaccineerd met verschillende primaire vaccinschema's, met of zonder eerdere niet-ernstige COVID-19-infecties. BIMERVAX werd ten minste 91 dagen na de laatste dosis of ten minste 30 dagen na de COVID-19-infectie toegediend. In dit klinische fase 3-onderzoek werden personen die zwanger waren uitgesloten, evenals personen die immuungecompromitteerd waren of in de voorafgaande 12 weken immunosuppressiva hadden gekregen. Als personen voorafgaand aan het onderzoek een immunotherapie hadden ontvangen (monoklonale antilichamen, plasma) moest dit minimaal 3 maanden geleden zijn.

Het tussentijds rapport bevat gegevens van in totaal 2.646 proefpersonen die werden gevaccineerd met BIMERVAX als een booster dosis bij gezonde personen (ten minste 16 jaar) die eerder waren gevaccineerd met verschillende COVID-19-vaccins: mRNA-COVID-19-vaccins, tozinameran en elasomeran; en adenovirusvectorvaccins, COVID-19-vaccin (ChAdOx1-S [recombinant]) en COVID-19-vaccin (Ad26.COVS-S [recombinant]). Hiervan werden 230 proefpersonen (8%) opgenomen in de immunogeniciteitspopulatie. In de immunogeniciteitsanalyse bestond de populatie van de COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran)/ COVID-19-mRNA-vaccin (tozinameran)-vaccingroep uit alle proefpersonen tussen 16–17 jaar oud.

Over het geheel genomen was de mediane leeftijd 34,4 jaar (bereik: 16 tot 85 jaar). De proefpersonen waren in evenwicht wat geslacht betreft, 52,49% mannen en 47,47% vrouwen.

De immunogeniciteit werd gemeten door middel van *pseudovirion-based neutralisation assay* (PBNA) tegen de SARS-CoV-2- (D614G-) stam en tegen bèta, delta en omikron BA.1. Gegevens over GMT (geometrisch gemiddelde titer: ID₅₀) bij de baseline (voorafgaand aan de toediening van de booster dosis) en op dag 14 (2 weken na de toediening van de booster dosis) worden weergegeven in de volgende tabel.

Tabel 5: Geometrisch gemiddelde titers (GMT) van neutraliserende antilichamen, 14 dagen na booster met BIMERVAX bij personen van 16 jaar en ouder – per-protocol-analyse

	Met mRNA voorgevaccineerd (tozinameran) 16-17 jaar N = 11		Met ad-vector voorgevaccineerd (ChAd0x1-S recombinant) ≥ 18 jaar N = 40		Met mRNA voorgevaccineerd (elasomeraan) ≥ 18 jaar N = 171	
	GMT	95%-BI	GMT	95%-BI	GMT	95%-BI
Pre-booster						
D614G-stam	720,10	356,96; 1.452,64	288,58	194,56; 428,02	657,49	499,52; 865,43
Bèta	471,68	208,39; 1.067,60	539,49	345,97; 841,26	497,77	376,98; 657,26
Delta	803,84	376,27; 1.717,26	283,75	182,43; 441,35	914,68	657,97; 1.271,55
Omikron BA.1	257,99	99,98; 665,71	159,34	94,02; 270,05	221,62	155,51; 315,84
Dag 14 na booster						
D614G-stam	4.753,65	2.356,45; 9.589,48	2.298,81	1.549,89; 3.409,63	4.437,27	3.371,158; 5.840,55
Bèta	8.820,74	3.897,14; 19.964,72	5.009,47	3.212,53; 7.811,54	6.857,95	5.193,76; 9.055,38
Delta	7.564,79	3.541,05; 16.160,76	2.600,31	1.671,78; 4.044,56	5.811,47	4.180,44; 8.078,87
Omikron BA.1	5.757,43	2.231,25; 14.856,19	1.847,41	1.090,05; 3.131,00	4.379,81	3.073,24; 6.241,85

N: Aantal deelnemers met beschikbare gegevens voor het relevante eindpunt

Afkortingen: GMT = geometrisch gemiddelde titer (Geometric Mean Titre); BI: betrouwbaarheidsintervallen

Jongeren van 12 tot en met 17 jaar

De immunogeniciteit van BIMERVAX bij personen van 12 tot en met 17 jaar werd beoordeeld in het lopend klinisch fase 2b-onderzoek in meerdere centra (onderzoek HIPRA-HH-3).

HIPRA-HH-3

Dit klinisch onderzoek is een lopend, open-label, niet-gecontroleerd non-inferioriteitsonderzoek in fase 2b met één groep in meerdere centra voor de beoordeling van de veiligheid en immunogeniciteit van een boostervaccinatie met BIMERVAX bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar. BIMERVAX werd ten minste 6 maanden na de laatste dosis van de primaire reeks toegediend. Jongeren die zwanger waren en jongeren die immuungecompromitteerd waren of binnen 90 dagen immunosuppressiva hadden gekregen, werden uitgesloten van het HIPRA-HH-3-onderzoek. Deelnemers met een bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie werden uitgesloten van de immunogeniciteitsanalyse.

Op het moment van de tussentijdse analyse waren in totaal 240 jongere deelnemers gevaccineerd met een booster dosis BIMERVAX. Van hen kwamen 88 personen in aanmerking voor de immunogeniciteitsanalyse. In de primaire immunogeniciteitsanalyse, gemeten aan de hand van de Pseudovirion-based neutralisation assay (PBNA), werden geometrisch gemiddelde titers (GMT) van neutraliserende antilichamen tegen Omicron BA.1 vergeleken met waarnemingen bij jongvolwassen deelnemers (leeftijd 18 tot 25 jaar) in het fase 2b-hoofdonderzoek met volwassenen (HIPRA-HH-2), bij de baseline en op dag 14 (2 weken na toediening van de booster dosis). In beide groepen hadden deelnemers die in de analyse waren opgenomen geen eerder gedocumenteerde medische voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie.

Gegevens over titers van neutraliserende antilichamen tegen Omicron BA.1 bij de baseline (voorafgaand aan de toediening van de booster dosis) en op dag 14 na vaccinatie worden in de volgende tabel weergegeven.

Tabel 6: titers van neutraliserende antilichamen tegen Omicron BA.1, 14 dagen na de booster met BIMERVAX bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar (immunogeniciteitspopulatie)

	Statistieken	Jongeren (12-15 jaar) (N=61)	Jongeren (16-17 jaar) (N=27)	Totaal (12-17 jaar) (N=88)
Baseline	Geometrisch gemiddelde	1.240,77	1.457,30	1.303,54
	95%-BI	894,78; 1.720,55	984,9; 2.156,3	1.016,05; 1.672,39
Dag 14	Geometrisch gemiddelde	22.970,81	26.792,00	24.081,34
	95%-BI	18.033,27; 29.260,25	20.150,31; 35.622,86	19.741,36; 29.375,43
	GMFR	18,51	18,38	18,47
	95%-BI	13,28; 25,81	13,15; 25,71	14,41; 23,69
	≥ 4-voudige verandering ten opzichte van de baseline, n (%)	54 (88,5)	27 (100)	81 (92)
	95%-BI	77,8; 95,3	87,2; 100	84,3 ; 96,7

N: Aantal deelnemers met beschikbare gegevens voor het relevante eindpunt

Afkortingen: GMFR = geometrisch gemiddelde x-voudige toename (*Geometric Mean Fold Rise*);

BI: betrouwbaarheidsintervallen

Ouderen

De immunogeniciteit van BIMERVAX is aangetoond bij een populatie van ouderen (≥ 65 jaar oud).

Immuungecompromitteerde populatie

De immunogeniciteit en veiligheid van een boosterdosering BIMERVAX werden geëvalueerd in een fase 2b/3, open-label klinisch onderzoek in meerdere centra met een enkele groep (HIPRA-HH-4) bij volwassenen met reeds bestaande immunosuppressieve aandoeningen, waaronder mensen met een humaan immunodeficiëntievirus (hiv)-infectie met aanhoudende CD4 T-celtellingen van < 400/mm³ in de afgelopen 6 maanden, niertransplantatie met onderhoudsbehandeling met immunosuppressiva, hemodialyse/peritoneale dialyse, primaire immuundeficiënties met IgG-vervangingstherapie, en auto-immuunziekte met behandeling met rituximab/ocrelizumab. De boosterdosering BIMERVAX werd ten minste 91 dagen na 3 eerdere doses COVID-19-vaccin toegediend, of na 2 doses plus een gedocumenteerde voorgeschiedenis van COVID-19. Deelnemers met een voorgeschiedenis van COVID-19 mochten deelnemen indien de diagnose ten minste 91 dagen vóór de inschrijving was gesteld.

In totaal werden 238 personen gevaccineerd met een boosterdosering BIMERVAX, en in totaal werden 228 deelnemers geanalyseerd, vanwege de uitsluiting van deelnemers die binnen 14 dagen na de booster positief testten op COVID-19. De mediane leeftijd was 56 jaar (bereik: 21 tot 90 jaar).

Immunogeniciteit werd gemeten door middel van een pseudovirion-gebaseerde neutralisatietest (PBNA) tegen SARS-CoV-2 (D614G)-stam, en tegen bèta en omikron BA.1 en BA.4/5 tot 12 maanden na de boosterdosering bij alle onderzochte immunosuppressieve aandoeningen, behalve bij personen met een bevestigde hiv-infectie, waarbij immunogeniciteit werd gemeten door een virusneutralisatietest (VNA) tegen SARS-CoV-2 (D614G)-stam en omikron BA.2. Een boosterdosering BIMERVAX verhoogde de humorale immuunrespons bij alle immunosuppressieve aandoeningen, behalve bij personen met auto-immuunziekte die werden behandeld met rituximab/ocrelizumab. Er werd echter geen vergelijking uitgevoerd met immuuncompetente personen om inzicht te krijgen in de omvang van het mogelijke verschil in immuunresponsen. De klinische relevantie van de gerapporteerde immuunresponsen bij immuungecompromitteerde personen is daarom onbekend.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met BIMERVAX in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten ter preventie van COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering.

Genotoxiciteit en carcinogeniteit

BIMERVAX LP.8.1 is niet beoordeeld op zijn genotoxisch of carcinogeen potentieel. De componenten van het vaccin hebben naar verwachting geen genotoxisch of carcinogeen potentieel.

Reproductietoxiciteit

Een onderzoek naar ontwikkelings- en reproductietoxiciteit werd uitgevoerd bij vrouwtjes- en mannetjesratten voorafgaand aan de paring en tijdens de dracht. BIMERVAX werd intramusculair toegediend (equivalent aan een volledige menselijke dosis) aan vrouwtjesratten bij vier gelegenheden: 21 en 14 dagen voorafgaand aan de paring en op drachtdagen 9 en 19. Mannetjesratten kregen drie toedieningen: 35, 28 en 6 dagen voorafgaand aan de paring. Er werden geen vaccingerelateerde bijwerkingen waargenomen op de vruchtbaarheid, dracht/lactatie of de ontwikkeling van het embryo/de foetus en nakomelingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumfosfaatdodecahydraat
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Natriumchloride
Kaliumchloride
Water voor injecties

Voor adjuvans: zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of verdund worden.

6.3 Houdbaarheid

1 jaar bij 2 °C – 8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.

De flacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml emulsie in een flacon (type I-glas) met eenmalige dosis afgesloten met een type I-stop van elastomeer en een aluminium verzegeling voorzien van een plastic flip-offdop.

Elke flacon met eenmalige dosis bevat 1 dosis van 0,5 ml.

Verpakkingsgrootte: 1, 10 of 20 flacons met eenmalige dosis.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en ander instructies

Hanteringsinstructies en toediening

Het vaccin moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden gehanteerd met behulp van aseptische techniek om de steriliteit van elke dosis te garanderen.

Vorbereiding voor gebruik

- Het vaccin wordt klaar voor gebruik geleverd in een injectieflacon met één dosis.
- Ongeopende vaccins moeten worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C en in de buitenverpakking worden bewaard ter bescherming tegen licht.
- Haal de injectieflacon met vaccin onmiddellijk vóór gebruik uit de buitenverpakking

Inspecteer de flacon

- Draai de flacon voorzichtig rond voordat u de dosis optrekt. Niet schudden.
- Elke flacon bevat een witte en homogene emulsie.
- Inspecteer het vaccin voorafgaand aan toediening op zichtbare deeltjes en/of verkleuring. Het vaccin niet toedienen als deze aanwezig zijn.

Dien het vaccin toe

- Elke flacon bevat een overvulling om ervoor te zorgen dat er een dosis van 0,5 ml kan worden geëxtraheerd. Werp eventueel resterend vaccin in de flacon weg nadat de dosis van 0,5 ml is geëxtraheerd.
- Voor toediening via intramusculaire injectie, bij voorkeur in de deltapier van de bovenarm, wordt één dosis van 0,5 ml opgetrokken in een steriele naald en steriele spuit.
- Meng het vaccin niet in dezelfde spuit met andere vaccins of geneesmiddelen.
- Overtollig vaccin uit meerdere flacons niet samenvoegen.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hipra Human Health, S.L.U.
Avda. la Selva, 135
17170 Amer (Girona)
SPANJE

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1709/008

EU/1/22/1709/009

EU/1/22/1709/010

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 maart 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof(fen)

Laboratorios Hipra, S.A.
Ctra. C-63, Km 48,300 Polígono
Industrial El Rieral,
17170 Amer (Girona)
Spanje

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Laboratorios Hipra, S.A.
Avda La Selva nº135
17170 Amer (Girona)
Spanje

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een rijkslaboratorium of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk management plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke

mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (MULTIDOSISFLACON)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BIMERVAX emulsie voor injectie
COVID-19-vaccin (recombinant, geadjuvanteerd)
selvacovatein

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke dosis (0,5 ml) bevat 40 microgram selvacovatein, geadjuvanteerd met SQBA.

SQBA-adjuvans bevat squaleen, polysorbaat 80, sorbitantrioleaat, natriumcitraat, citroenzuur en water voor injecties.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: dinatriumfosfaatdodecahydraat, kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumchloride, kaliumchloride en water voor injecties.
Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Emulsie voor injectie
10 flacons met meerdere doses
Elke injectieflacon bevat 10 doses van 0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

[QR-code toe te voegen]

Scan de QR-code of bezoek www.hipracovidvaccine.com voor meer informatie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De flacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Na het eerste aanprikken bewaren bij 2 °C – 8 °C, binnen 6 uur gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hipra Human Health, S.L.U.
Avda. la Selva, 135
17170 Amer (Girona)
SPANJE

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1709/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET MULTIDOSISFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

BIMERVAX emulsie voor injectie
COVID-19-vaccin (recombinant, geadjuvanteerd)
selvacovatein
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Intramusculair gebruik

[QR-code toe te voegen]

Scan de QR-code of bezoek www.hipracovidvaccine.com voor meer informatie

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 doses van 0,5 ml

6. OVERIGE

Wegwerpdatum/-tijd:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (5, 10 of 20 FLACONS MET EENMALIGE DOSIS)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BIMERVAX emulsie voor injectie
COVID-19-vaccin (recombinant, geadjuvanteerd)
selvacovatein

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke dosis (0,5 ml) bevat 40 microgram selvacovatein, geadjuvanteerd met SQBA.

SQBA-adjuvans bevat squaleen, polysorbaat 80, sorbitantrioleaat, natriumcitraat, citroenzuur en water voor injecties.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: dinatriumfosfaatdodecahydraat, kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumchloride, kaliumchloride en water voor injecties.
Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Emulsie voor injectie
5 flacons met eenmalige dosis
10 flacons met eenmalige dosis
20 flacons met eenmalige dosis

Elke injectieflacon bevat 1 dosis van 0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmalig gebruik
Intramusculair gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter

[QR-code toe te voegen]

Scan de QR-code of bezoek www.hipracovidvaccine.com voor meer informatie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De flacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Hipra Human Health, S.L.U.
Avda. la Selva, 135
17170 Amer (Girona)
SPANJE

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1709/002 5 flacons met eenmalige dosis (1 dosis per flacon)
EU/1/22/1709/003 10 flacons met eenmalige dosis (1 dosis per flacon)
EU/1/22/1709/004 20 flacons met eenmalige dosis (1 dosis per flacon)

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON MET EENMALIGE DOSIS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

BIMERVAX emulsie voor injectie
COVID-19-vaccin (recombinant, geadjuvanteerd)
selvacovatein
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Intramusculair gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis van 0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (5, 10 of 20 FLACONS MET EENMALIGE DOSIS)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BIMERVAX XBB.1.16 emulsie voor injectie
COVID-19-vaccin (recombinant, geadjuvanteerd)
damlecovatein

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke dosis (0,5 ml) bevat 40 microgram damlecovatein, geadjuvanteerd met SQBA.

SQBA-adjuvans bevat squaleen, polysorbaat 80, sorbitantrioleaat, natriumcitraat, citroenzuur en water voor injecties.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: dinatriumfosfaatdodecahydraat, kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumchloride, kaliumchloride en water voor injecties.

Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Emulsie voor injectie

5 flacons met eenmalige dosis

10 flacons met eenmalige dosis

20 flacons met eenmalige dosis

Elke injectieflacon bevat 1 dosis van 0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De flacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hipra Human Health, S.L.U.
Avda. la Selva, 135
17170 Amer (Girona)
SPANJE

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1709/005 5 flacons met eenmalige dosis (1 dosis per flacon)

EU/1/22/1709/006 10 flacons met eenmalige dosis (1 dosis per flacon)

EU/1/22/1709/007 20 flacons met eenmalige dosis (1 dosis per flacon)

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON MET EENMALIGE DOSIS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

BIMERVAX XBB.1.16 emulsie voor injectie
COVID-19-vaccin (recombinant, geadjuvanteerd)
damlecovatein
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Intramusculair gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis van 0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (1, 10 of 20 FLACONS MET EENMALIGE DOSIS)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BIMERVAX LP.8.1 emulsie voor injectie
COVID-19-vaccin (recombinant, geadjuvanteerd)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke dosis (0,5 ml) bevat 40 microgram homodimeer van RBD van recombinant eiwit van SARS-CoV-2-virus (stam LP.8.1 – LP.8.1), geadjuvanteerd met SQBA.

SQBA-adjuvans bevat squaleen, polysorbaat 80, sorbitantrioleaat, natriumcitraat, citroenzuur en water voor injecties.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: dinatriumfosfaatdodecahydraat, kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumchloride, kaliumchloride en water voor injecties.

Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Emulsie voor injectie
1 flacon met eenmalige dosis
10 flacons met eenmalige dosis
20 flacons met eenmalige dosis

Elke injectieflacon bevat 1 dosis van 0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De flacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hipra Human Health, S.L.U.
Avda. la Selva, 135
17170 Amer (Girona)
SPANJE

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1709/008 10 flacons met eenmalige dosis (1 dosis per flacon)
EU/1/22/1709/009 20 flacons met eenmalige dosis (1 dosis per flacon)
EU/1/22/1709/010 1 flacon met eenmalige dosis (1 dosis per flacon)

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON MET EENMALIGE DOSIS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

BIMERVAX LP.8.1 emulsie voor injectie
COVID-19-vaccin (recombinant, geadjuvanteerd)
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Intramusculair gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis van 0,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

BIMERVAX emulsie voor injectie COVID-19-vaccin (recombinant, geadjuvanteerd) selvacovatein

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin krijgt, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is BIMERVAX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is BIMERVAX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

BIMERVAX is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het SARS-CoV-2-virus, te voorkomen.

BIMERVAX wordt gegeven aan personen van 12 jaar en ouder die eerder een op mRNA gebaseerd COVID-19-vaccin hebben gekregen.

Het vaccin stimuleert het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) om specifieke antilichamen aan te maken tegen het virus, wat bescherming biedt tegen COVID-19. Geen van de bestanddelen in dit vaccin kan COVID-19 veroorzaken.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Als u allergisch bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als:

- u ooit een ernstige of levensbedreigende allergische reactie heeft gehad na een andere vaccininjectie;
- u ooit flauwgevallen bent na een naaldinjectie;
- u hoge koorts (meer dan 38 °C) of een ernstige infectie heeft. Maar u mag uw vaccinatie wel krijgen als u lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen heeft, zoals een verkoudheid;
- u bloedingsproblemen heeft, u gemakkelijk blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt om bloedstolsels te voorkomen (antistollingsmiddel);

- uw immuunsysteem niet goed werkt (immunodeficiëntie) of u als geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem verzwakken (zoals hoge doses corticosteroiden, immunosuppressiva of kankergeneesmiddelen).

Als een van de bovenstaande op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u BIMERVAX krijgt.

Zoals bij elk vaccin is het mogelijk dat BIMERVAX niet iedereen die het krijgt volledig beschermt, en het is niet bekend hoe lang u beschermd zult zijn.

Kinderen

BIMERVAX wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar. Momenteel is er geen informatie beschikbaar over het gebruik van BIMERVAX bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast BIMERVAX nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen of vaccins gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit vaccin krijgt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige van de bijwerkingen van BIMERVAX vermeld in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) kunnen uw vermogen om te rijden en machines te gebruiken tijdelijk verminderen. Wacht tot de bijwerkingen van het vaccin zijn verdwenen voordat u gaat rijden of machines gaat bedienen.

BIMERVAX bevat natrium, kalium en polysorbaat

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis van 0,5 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

Dit vaccin bevat 1,18 mg polysorbaat 80 per dosis. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Personen van 12 jaar en ouder

BIMERVAX wordt aan u toegediend als injectie van 0,5 ml in een spier van uw bovenarm.

Het wordt aanbevolen dat u BIMERVAX krijgt als enkele dosis, minimaal 6 maanden na een eerdere vaccinatierreeks met een op mRNA gebaseerd COVID-19-vaccin of na een eerdere booster dosis met BIMERVAX.

Na de injectie zal uw arts, apotheker of verpleegkundige u ongeveer 15 minuten observeren op tekenen van een allergische reactie.

Heeft u nog vragen over het gebruik van BIMERVAX? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Personen met een verzwakt afweersysteem

Als het afweersysteem van uw lichaam niet goed werkt, kunnen extra doses worden toegediend in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meeste bijwerkingen treden binnen 3 dagen na ontvangst van het vaccin op en gaan binnen een paar dagen weg. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als een symptoom aanhoudt.

Zoek dringend medische hulp als u kort na vaccinatie symptomen krijgt van een ernstige allergische reactie. Dergelijke reacties omvatten mogelijk:

- gevoel van zwakte of licht gevoel in het hoofd
- veranderingen in uw hartslag
- kortademigheid
- piepende ademhaling
- zwelling van uw lippen, gezicht of keel
- jeukende zwelling onder de huid (netelroos) of uitslag
- misselijkheid of overgeven
- buikpijn

De volgende bijwerkingen kunnen optreden met BIMERVAX:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- hoofdpijn
- pijn waar de injectie werd gegeven
- zich erg moe voelen (vermoeidheid)
- spierpijn

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen):

- roodheid, zwelling of gevoeligheid op de plaats waar de injectie werd gegeven
- misselijkheid of overgeven
- diarree
- koorts
- vergrote lymfeklieren
- okselpijn

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen):

- koude rillingen of koortsig gevoel
- duizeligheid
- jeuk op de injectieplaats
- gewrichtspijn
- zich zwak voelen of gebrek aan energie
- slaperigheid
- jeukende huid
- algemeen gevoel van onwelzijn

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 mensen):

- koud zweten
- ongewoon gevoel in de huid, zoals tintelingen of een gevoel dat er iets over de huid kruipt (paresthesie)
- verminderd gevoel van gevoeligheid, vooral in de huid (hypo-esthesie)
- buikpijn
- pijn bij het slikken

- allergische reacties zoals netelroos, huiduitslag of jeuk
- blauwe plek waar de injectie werd gegeven
- overgevoeligheid op de injectieplaats

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald, op basis van een enkel geval tijdens klinische onderzoeken):

- ontsteking van het vlies rond het hart (pericarditis), wat kan leiden tot ademnood, hartkloppingen of pijn op de borst

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#) en indien beschikbaar het batch-/partijnummer vermelden. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Uw arts, apotheker of verpleegkundige is verantwoordelijk voor het op de juiste wijze bewaren van dit vaccin en het op de juiste wijze wegwerpen van elk ongebruikt product. De volgende informatie over bewaring, vervaldatum, gebruik, hantering en verwijdering is bedoeld voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg.

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. De flacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na het eerste aanprikken van de multidosisflacon bewaren bij 2 °C – 8 °C, gebruiken binnen 6 uur.

Informatie over hantering wordt beschreven in de rubriek die bedoeld is voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg aan het einde van de bijsluiter.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Eén dosis (0,5 ml) bevat 40 microgram selvacovatein, geadjuvanteerd met SQBA.
- Selvacovatein is een heterodimeer van het RBD van recombinant spike-eiwit (S-eiwit) van twee SARS-CoV-2-virusstammen (B.1.351 en B.1.1.7), geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie.
- SQBA is in dit vaccin opgenomen als adjuvans om de beschermende effecten van het vaccin te versnellen en te verbeteren. SQBA bevat per dosis van 0,5 ml: squaleen (9,75 mg), polysorbaat 80 (1,18 mg), sorbitantrioleaat (1,18 mg), natriumcitraat (0,66 mg), citroenzuur (0,04 mg) en water voor injecties.

- De andere stof(fen) (hulpstof(fen)) in dit middel zijn: dinatriumfosfaatdodecahydraat, kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumchloride, kaliumchloride en water voor injecties. BIMERVAX bevat kalium, natrium en polysorbaat (zie rubriek 2).

Hoe ziet BIMERVAX eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Het vaccin is een witte homogene emulsie voor injectie.

Multidosisflacon

5 ml emulsie wordt geleverd in een flacon met een rubberen stop en een plastic afneembare dop.

Elke multidosisflacon bevat 10 doses van 0,5 ml.

Verpakkingsgrootte: 10 flacons met meerdere doses.

Flacon met eenmalige dosis

0,5 ml emulsie wordt geleverd in een flacon met een rubberen stop en een plastic afneembare dop.

Elke injectieflacon met eenmalige dosis bevat 1 dosis van 0,5 ml.

Verpakkingsgrootte: 5, 10 of 20 flacons met eenmalige dosis.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Hipra Human Health, S.L.U.
Avda. la Selva, 135
17170 Amer (Girona)
SPANJE

Fabrikant

Laboratorios Hipra, S.A.
Avda. la Selva, 135
17170 Amer (Girona)
SPANJE

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>

Scan de code met een mobiel apparaat om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

[QR-code toe te voegen]

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Dien BIMERVAX intramusculair toe, bij voorkeur in de deltaspier van de bovenarm.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Hanteringsinstructies en toediening

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste gebruiksdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Dit vaccin moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden gehanteerd met behulp van aseptische technieken om de steriliteit van elke dosis te garanderen.

Vorbereitung voor gebruik

- Het vaccin is klaar voor gebruik.
- Ongeopende vaccins moeten worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C en in de buitenverpakking worden bewaard ter bescherming tegen licht.
- Haal de injectieflacon met vaccin onmiddellijk vóór gebruik uit de buitenverpakking.
- Noteer na het eerste aanprikken van de multidosisflacon de datum en het tijdstip van verwijdering (6 uur na het eerste aanprikken) op de aangewezen plek op het etiket van de flacon.

Inspecteer de flacon

- Draai de multidosisflacon voorzichtig rond voor en ook tussen elke dosisopzuiging uit de multidosisflacon. Niet schudden.
- Elke flacon bevat een witte en homogene emulsie.
- Inspecteer het vaccin voorafgaand aan toediening op zichtbare vaccineeltjes en/of verkleuring. Het vaccin niet toedienen als eender welke daarvan aanwezig zijn.

Dien het vaccin toe

- Een overvulling wordt in elke flacon meegeleverd om ervoor te zorgen dat er maximaal tien (10) (multidosisflacon) of 1 dosis (flacon met eenmalige dosis) doses van elk 0,5 ml kunnen worden geëxtraheerd. Werp eventueel resterend vaccin in de flacon met eenmalige dosis of in de multidosisflacon weg nadat 10 doses zijn geëxtraheerd.
- Elke dosis van 0,5 ml wordt opgezogen in een steriele naald en steriele spuit die via intramusculaire injectie worden toegediend, bij voorkeur in de deltaspier van de bovenarm.
- Zodra het vaccin in de spuit is opgetrokken, is het stabiel tot ten minste 6 uur in gekoelde omstandigheden of bij kamertemperatuur (< 25 °C).
- Meng het vaccin niet in dezelfde spuit met andere vaccins of geneesmiddelen.
- Overtollig vaccin uit meerdere flacons niet samenvoegen.

Wegwerpen

- Bewaar na het eerste aanprikken de geopende multidosisflacon tussen 2 °C en 8 °C gedurende maximaal 6 uur. Werp het vaccin weg als het niet is gebruikt binnen 6 uur na het eerste aanprikken van de multidosisflacon.
- Werp eventueel resterend vaccin in de flacon met eenmalige dosis of in de multidosisflacon weg nadat 10 doses zijn geëxtraheerd.

Verwijdering

- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

BIMERVAX XBB.1.16 emulsie voor injectie COVID-19-vaccin (recombinant, geadjuvanteerd) damlecovatein

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin krijgt, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is BIMERVAX XBB.1.16 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is BIMERVAX XBB.1.16 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

BIMERVAX XBB.1.16 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het SARS-CoV-2-virus, te voorkomen.

BIMERVAX XBB.1.16 wordt gegeven aan personen van 12 jaar en ouder.

Het vaccin stimuleert het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) om specifieke antilichamen aan te maken tegen het virus, wat bescherming biedt tegen COVID-19. Geen van de bestanddelen in dit vaccin kan COVID-19 veroorzaken.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Als u allergisch bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als:

- u ooit een ernstige of levensbedreigende allergische reactie heeft gehad na een andere vaccininjectie;
- u ooit flauwgevallen bent na een naaldinjectie;
- u hoge koorts (meer dan 38 °C) of een ernstige infectie heeft. Maar u mag uw vaccinatie wel krijgen als u lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen heeft, zoals een verkoudheid;
- u bloedingsproblemen heeft, u gemakkelijk blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt om bloedstolsels te voorkomen (antistollingsmiddel);

- uw immuunsysteem niet goed werkt (immunodeficiëntie) of u als geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem verzwakken (zoals hoge doses corticosteroiden, immunosuppressiva of kankergeneesmiddelen).

Als een van de bovenstaande op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u BIMERVAX XBB.1.16 krijgt.

Zoals bij elk vaccin is het mogelijk dat BIMERVAX XBB.1.16 niet iedereen die het krijgt volledig beschermt, en het is niet bekend hoe lang u beschermd zult zijn.

Kinderen

BIMERVAX XBB.1.16 wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar. Momenteel is er geen informatie beschikbaar over het gebruik van BIMERVAX XBB.1.16 bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast BIMERVAX XBB.1.16 nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen of vaccins gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit vaccin krijgt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige van de bijwerkingen van BIMERVAX XBB.1.16 vermeld in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) kunnen uw vermogen om te rijden en machines te gebruiken tijdelijk verminderen. Wacht tot de bijwerkingen van het vaccin zijn verdwenen voordat u gaat rijden of machines gaat bedienen.

BIMERVAX XBB.1.16 bevat natrium, kalium en polysorbaat

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis van 0,5 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

Dit vaccin bevat 1,18 mg polysorbaat 80 per dosis. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Personen van 12 jaar en ouder

BIMERVAX XBB.1.16 wordt aan u toegediend als injectie van 0,5 ml in een spier van uw bovenarm.

Het wordt aanbevolen dat u BIMERVAX XBB.1.16 als enkelvoudige dosis krijgt, ten minste 6 maanden na een eerdere dosis van een COVID-19-vaccin.

Na de injectie zal uw arts, apotheker of verpleegkundige u ongeveer 15 minuten observeren op tekenen van een allergische reactie.

Heeft u nog vragen over het gebruik van BIMERVAX XBB.1.16? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Personen met een verzwakt afweersysteem

Als het afweersysteem van uw lichaam niet goed werkt, kunnen extra doses worden toegediend in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meeste bijwerkingen treden binnen 3 dagen na ontvangst van het vaccin op en gaan binnen een paar dagen weg. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als een symptoom aanhoudt.

Zoek dringend medische hulp als u kort na vaccinatie symptomen krijgt van een ernstige allergische reactie. Dergelijke reacties omvatten mogelijk:

- gevoel van zwakte of licht gevoel in het hoofd
- veranderingen in uw hartslag
- kortademigheid
- piepende ademhaling
- zwelling van uw lippen, gezicht of keel
- jeukende zwelling onder de huid (netelroos) of uitslag
- misselijkheid of overgeven
- buikpijn

De volgende bijwerkingen kunnen optreden met BIMERVAX XBB.1.16:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- hoofdpijn
- pijn waar de injectie werd gegeven
- zich erg moe voelen (vermoeidheid)
- spierpijn

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen):

- roodheid, zwelling of gevoeligheid op de plaats waar de injectie werd gegeven
- misselijkheid of overgeven
- diarree
- koorts
- vergrote lymfeklieren
- okselpijn

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen):

- koude rillingen of koortsig gevoel
- duizeligheid
- jeuk op de injectieplaats
- gewrichtspijn
- zich zwak voelen of gebrek aan energie
- slaperigheid
- jeukende huid
- algemeen gevoel van onwelzijn

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 mensen):

- koud zweten
- ongewoon gevoel in de huid, zoals tintelingen of een gevoel dat er iets over de huid kruipt (paresthesie)

- verminderd gevoel van gevoeligheid, vooral in de huid (hypo-esthesie)
- buikpijn
- pijn bij het slikken
- allergische reacties zoals netelroos, huiduitslag of jeuk
- blauwe plek waar de injectie werd gegeven
- overgevoeligheid op de injectieplaats

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald, op basis van een enkel geval tijdens klinische onderzoeken):

- ontsteking van het vlies rond het hart (pericarditis), wat kan leiden tot ademnood, hartkloppingen of pijn op de borst

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#) en indien beschikbaar het batch-/partijnummer vermelden. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Uw arts, apotheker of verpleegkundige is verantwoordelijk voor het op de juiste wijze bewaren van dit vaccin en het op de juiste wijze wegwerpen van elk ongebruikt product. De volgende informatie over bewaring, vervaldatum, gebruik, hantering en verwijdering is bedoeld voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg.

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. De flacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Informatie over hantering wordt beschreven in de rubriek die bedoeld is voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg aan het einde van de bijsluiters.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Eén dosis (0,5 ml) bevat 40 microgram damlecovatein, geadjuvanteerd met SQBA.
- Damlecovatein is een homodimeer van het RBD van recombinant spike-eiwit (S-eiwit) van twee SARS-CoV-2-virusstammen (stam omikron XBB.1.16 - XBB.1.16), geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie.
- SQBA is in dit vaccin opgenomen als adjuvans om de beschermende effecten van het vaccin te versnellen en te verbeteren. SQBA bevat per dosis van 0,5 ml: squaleen (9,75 mg), polysorbaat

80 (1,18 mg), sorbitantriolaat (1,18 mg), natriumcitraat (0,66 mg), citroenzuur (0,04 mg) en water voor injecties.

- De andere stof(fen) (hulpstof(fen)) in dit middel zijn: dinatriumfosfaatdodecahydraat, kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumchloride, kaliumchloride en water voor injecties. BIMERVAX XBB.1.16 bevat kalium, natrium en polysorbaat (zie rubriek 2).

Hoe ziet BIMERVAX XBB.1.16 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Het vaccin is een witte homogene emulsie voor injectie.

0,5 ml emulsie wordt geleverd in een flacon met een rubberen stop en een plastic afneembare dop.

Elke injectieflacon met eenmalige dosis bevat 1 dosis van 0,5 ml.

Verpakkingsgrootte: 5, 10 of 20 flacons met eenmalige dosis.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Hipra Human Health, S.L.U.
Avda. la Selva, 135
17170 Amer (Girona)
SPANJE

Fabrikant

Laboratorios Hipra, S.A.
Avda. la Selva, 135
17170 Amer (Girona)
SPANJE

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>

Scan de code met een mobiel apparaat om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

[QR-code toe te voegen]

Of bezoek de URL: www.hipracovidvaccine.com

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Dien BIMERVAX XBB.1.16 intramusculair toe, bij voorkeur in de deltaspier van de bovenarm.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Hanteringsinstructies en toediening

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste gebruiksdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Dit vaccin moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden gehanteerd met behulp van aseptische technieken om de steriliteit van elke dosis te garanderen.

Vorbereiding voor gebruik

- Het vaccin is klaar voor gebruik.
- Ongeopende vaccins moeten worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C en in de buitenverpakking worden bewaard ter bescherming tegen licht.
- Haal de injectieflacon met vaccin onmiddellijk vóór gebruik uit de buitenverpakking.

Inspecteer de flacon

- Draai de flacon voorzichtig rond voordat u de dosis optrekt. Niet schudden.
- Elke flacon bevat een witte en homogene emulsie.
- Inspecteer het vaccin voorafgaand aan toediening op zichtbare vaccindeeltjes en/of verkleuring. Het vaccin niet toedienen als eender welke daarvan aanwezig zijn.

Dien het vaccin toe

- Elke flacon bevat een overvulling om ervoor te zorgen dat er een dosis van 0,5 ml kan worden geëxtraheerd. Werp eventueel resterend vaccin in de flacon weg.
- Voor toediening via intramusculaire injectie, bij voorkeur in de deltaspier van de bovenarm, wordt één dosis van 0,5 ml opgetrokken in een steriele naald en steriele spuit.
- Meng het vaccin niet in dezelfde spuit met andere vaccins of geneesmiddelen.
- Overtollig vaccin uit meerdere flacons niet samenvoegen.

Verwijdering

- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

BIMERVAX LP.8.1 emulsie voor injectie COVID-19-vaccin (recombinant, geadjuvanteerd)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin krijgt, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is BIMERVAX LP.8.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is BIMERVAX LP.8.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

BIMERVAX LP.8.1 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het SARS-CoV-2-virus, te voorkomen.

BIMERVAX LP.8.1 wordt gegeven aan personen van 12 jaar en ouder.

Het vaccin stimuleert het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) om specifieke antilichamen aan te maken tegen het virus, wat bescherming biedt tegen COVID-19. Geen van de bestanddelen in dit vaccin kan COVID-19 veroorzaken.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Als u allergisch bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als:

- u ooit een ernstige of levensbedreigende allergische reactie heeft gehad na een andere vaccininjectie;
- u ooit flauwgevallen bent na een naaldinjectie;
- u hoge koorts (meer dan 38 °C) of een ernstige infectie heeft. Maar u mag uw vaccinatie wel krijgen als u lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen heeft, zoals een verkoudheid;
- u bloedingsproblemen heeft, u gemakkelijk blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt om bloedstolsels te voorkomen (antistollingsmiddel);

- uw immuunsysteem niet goed werkt (immunodeficiëntie) of u als geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem verzwakken (zoals hoge doses corticosteroiden, immunosuppressiva of kankergeneesmiddelen).

Als een van de bovenstaande op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u BIMERVAX LP.8.1 krijgt.

Zoals bij elk vaccin is het mogelijk dat BIMERVAX LP.8.1 niet iedereen die het krijgt volledig beschermt, en het is niet bekend hoe lang u beschermd zult zijn.

Kinderen

BIMERVAX LP.8.1 wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar. Momenteel is er geen informatie beschikbaar over het gebruik van BIMERVAX LP.8.1 bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast BIMERVAX LP.8.1 nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen of vaccins gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit vaccin krijgt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige van de bijwerkingen van BIMERVAX LP.8.1 vermeld in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) kunnen uw vermogen om te rijden en machines te gebruiken tijdelijk verminderen. Wacht tot de bijwerkingen van het vaccin zijn verdwenen voordat u gaat rijden of machines gaat bedienen.

BIMERVAX LP.8.1 bevat natrium, kalium en polysorbaat

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis van 0,5 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

Dit vaccin bevat 1,18 mg polysorbaat 80 per dosis. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Personen van 12 jaar en ouder

BIMERVAX LP.8.1 wordt aan u toegediend als injectie van 0,5 ml in een spier van uw bovenarm.

Het wordt aanbevolen dat u BIMERVAX LP.8.1 als enkelvoudige dosis krijgt, ten minste 6 maanden na een eerdere dosis van een COVID-19-vaccin.

Na de injectie zal uw arts, apotheker of verpleegkundige u ongeveer 15 minuten observeren op tekenen van een allergische reactie.

Heeft u nog vragen over het gebruik van BIMERVAX LP.8.1? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Personen met een verzwakt afweersysteem

Als het afweersysteem van uw lichaam niet goed werkt, kunnen extra doses worden toegediend in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meeste bijwerkingen treden binnen 3 dagen na ontvangst van het vaccin op en gaan binnen een paar dagen weg. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als een symptoom aanhoudt.

Zoek dringend medische hulp als u kort na vaccinatie symptomen krijgt van een ernstige allergische reactie. Dergelijke reacties omvatten mogelijk:

- gevoel van zwakte of licht gevoel in het hoofd
- veranderingen in uw hartslag
- kortademigheid
- piepende ademhaling
- zwelling van uw lippen, gezicht of keel
- jeukende zwelling onder de huid (netelroos) of uitslag
- misselijkheid of overgeven
- buikpijn

De volgende bijwerkingen kunnen optreden met BIMERVAX LP.8.1:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- hoofdpijn
- pijn waar de injectie werd gegeven
- zich erg moe voelen (vermoeidheid)
- spierpijn

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen):

- roodheid, zwelling of gevoeligheid op de plaats waar de injectie werd gegeven
- misselijkheid of overgeven
- diarree
- koorts
- vergrote lymfeklieren
- okselpijn

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen):

- koude rillingen of koortsig gevoel
- duizeligheid
- jeuk op de injectieplaats
- gewrichtspijn
- zich zwak voelen of gebrek aan energie
- slaperigheid
- jeukende huid
- algemeen gevoel van onwelzijn

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 mensen):

- koud zweten
- ongewoon gevoel in de huid, zoals tintelingen of een gevoel dat er iets over de huid kruipt (paresthesie)
- verminderd gevoel van gevoeligheid, vooral in de huid (hypo-esthesie)
- buikpijn
- pijn bij het slikken

- allergische reacties zoals netelroos, huiduitslag of jeuk
- blauwe plek waar de injectie werd gegeven
- overgevoeligheid op de injectieplaats

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald, op basis van een enkel geval tijdens klinische onderzoeken):

- ontsteking van het vlies rond het hart (pericarditis), wat kan leiden tot ademnood, hartkloppingen of pijn op de borst

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#) en indien beschikbaar het batch-/partijnummer vermelden. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Uw arts, apotheker of verpleegkundige is verantwoordelijk voor het op de juiste wijze bewaren van dit vaccin en het op de juiste wijze wegwerpen van elk ongebruikt product. De volgende informatie over bewaring, vervaldatum, gebruik, hantering en verwijdering is bedoeld voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg.

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. De flacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Informatie over hantering wordt beschreven in de rubriek die bedoeld is voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg aan het einde van de bijsluiter.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Eén dosis (0,5 ml) bevat 40 microgram van een homodimeer* van het receptorbindend domein (*receptor binding domain*, RBD) van recombinant spike-eiwit (S-eiwit) van één SARS-CoV-2-virusstam (Omikron LP.8.1-LP.8.1 stam), geadjuvanteerd met SQBA.

*Geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie met behulp van een plasmide-expressievector in een CHO-celijn.

- SQBA is in dit vaccin opgenomen als adjuvans om de beschermende effecten van het vaccin te versnellen en te verbeteren. SQBA bevat per dosis van 0,5 ml: squaleen (9,75 mg), polysorbaat 80 (1,18 mg), sorbitantrioleaat (1,18 mg), natriumcitraat (0,66 mg), citroenzuur (0,04 mg) en water voor injecties.

- De andere stof(fen) (hulpstof(fen)) in dit middel zijn: dinatriumfosfaatdodecahydraat, kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumchloride, kaliumchloride en water voor injecties. BIMERVAX LP.8.1 bevat kalium, natrium en polysorbaat (zie rubriek 2).

Hoe ziet BIMERVAX LP.8.1 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Het vaccin is een witte homogene emulsie voor injectie.

0,5 ml emulsie wordt geleverd in een flacon met een rubberen stop en een plastic afneembare dop.

Elke injectieflacon met eenmalige dosis bevat 1 dosis van 0,5 ml.

Verpakkingsgrootte: 1, 10 of 20 flacons met eenmalige dosis.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Hipra Human Health, S.L.U.
Avda. la Selva, 135
17170 Amer (Girona)
SPANJE

Fabrikant

Laboratorios Hipra, S.A.
Avda. la Selva, 135
17170 Amer (Girona)
SPANJE

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>

Scan de code met een mobiel apparaat om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

[QR-code toe te voegen]

Of bezoek de URL: www.hipracovidvaccine.com

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Dien BIMERVAX LP.8.1 intramusculair toe, bij voorkeur in de deltapier van de bovenarm.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Hanteringsinstructies en toediening

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste gebruiksdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Dit vaccin moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden gehanteerd met behulp van aseptische technieken om de steriliteit van elke dosis te garanderen.

Vorbereiding voor gebruik

- Het vaccin is klaar voor gebruik.
- Ongeopende vaccins moeten worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C en in de buitenverpakking worden bewaard ter bescherming tegen licht.
- Haal de injectieflacon met vaccin onmiddellijk vóór gebruik uit de buitenverpakking.

Inspecteer de flacon

- Draai de flacon voorzichtig rond voordat u de dosis optrekt. Niet schudden.
- Elke flacon bevat een witte en homogene emulsie.
- Inspecteer het vaccin voorafgaand aan toediening op zichtbare vaccineeltjes en/of verkleuring. Het vaccin niet toedienen als eender welke daarvan aanwezig zijn.

Dien het vaccin toe

- Elke flacon bevat een overvulling om ervoor te zorgen dat er een dosis van 0,5 ml kan worden geëxtraheerd. Werp eventueel resterend vaccin in de flacon weg.
- Voor toediening via intramusculaire injectie, bij voorkeur in de deltapier van de bovenarm, wordt één dosis van 0,5 ml opgetrokken in een steriele naald en steriele spuit.
- Meng het vaccin niet in dezelfde spuit met andere vaccins of geneesmiddelen.
- Overtollig vaccin uit meerdere flacons niet samenvoegen.

Verwijdering

- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.