ALLEGATO I.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BIMERVAX emulsione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino multidose contenente 10 dosi da 0,5 mL o un flaconcino monodose contenente 1 dose da 0,5 mL.

Una dose (0,5 mL) contiene 40 microgrammi di selvacovatein, adiuvata con SQBA.

Selvacovatein è un eterodimero di fusione del dominio legante il recettore (Receptor Binding Domain, RBD) della proteina spike (S) ricombinante del virus SARS-CoV-2 (ceppi B.1.351 e B.1.1.7), prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante utilizzando un vettore di espressione plasmidico in una linea cellulare CHO.

Per ciascuna dose da 0,5 mL l'adiuvante SQBA contiene: squalene (9,75 mg), polisorbato 80 (1,18 mg), trioleato di sorbitano (1,18 mg), sodio citrato (0,66 mg), acido citrico (0,04 mg) e acqua per preparazioni iniettabili.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione iniettabile (iniettabile).
Emulsione omogenea di colore bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BIMERVAX è indicato come dose di richiamo per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19 in soggetti di età pari o superiore a 12 anni dopo che abbiano precedentemente ricevuto un vaccino anti-COVID-19 a mRNA (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<u>Posologia</u>

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni
Deve essere somministrata una singola dose (0,5 mL) di BIMERVAX per via intramuscolare almeno 6 mesi dopo il precedente vaccino anti-COVID-19 a mRNA (vedere paragrafo 5.1). BIMERVAX può essere somministrato almeno 6 mesi dopo una precedente dose di richiamo con BIMERVAX.

Soggetti immunocompromessi
A soggetti severamente immunocompromessi possono essere somministrate dosi aggiuntive in conformità con le raccomandazioni ufficiali; vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

Popolazione anziana
Non è richiesto alcun adeguamento della dose nei soggetti anziani di età ≥ 65 anni.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di BIMERVAX nei bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

BIMERVAX è solo per somministrazione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.

Non somministrare questo vaccino per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

Non miscelare il vaccino nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.

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

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Ipersensibilità e anafilassi

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

Si raccomanda un'attenta osservazione per almeno 15 minuti dopo il vaccino.

Non deve essere somministrata alcuna ulteriore dose di vaccino a coloro i quali abbiano manifestato anafilassi dopo una precedente dose di BIMERVAX.

Reazioni correlate all'ansia

Reazioni correlate all'ansia, comprese reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress possono verificarsi in associazione alla vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione dell'ago. È importante adottare precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere posticipata nei soggetti affetti da malattia febbrile acuta severa o infezione acuta. La presenza di un'infezione minore e/o febbre bassa non deve ritardare la vaccinazione.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela in soggetti che ricevono una terapia anticoagulante o in quelli affetti da trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione (come l'emofilia), a causa della possibilità di sanguinamento o lividura dopo una somministrazione intramuscolare in tali soggetti.

Soggetti immunocompromessi

Sono disponibili dati limitati sull'immunogenicità e sulla sicurezza del vaccino quando somministrato a soggetti immunocompromessi, compresi quelli che ricevono una terapia immunosoppressiva (vedere paragrafo 5.1). L'efficacia di BIMERVAX potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota in quanto è ancora in fase di determinazione tramite sperimentazioni cliniche in corso.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

Come con qualsiasi vaccino, la vaccinazione con BIMERVAX potrebbe non proteggere tutti coloro che ricevono il vaccino.

Eccipienti con effetti noti

Potassio
Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per dose, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

Sodio
Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Polisorbato 80
Questo vaccino contiene 1,18 mg di polisorbato 80 in ogni dose. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La somministrazione concomitante di BIMERVAX con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi è alcuna esperienza con l'uso di BIMERVAX nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in relazione a gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di BIMERVAX durante la gravidanza deve essere presa in considerazione solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi per la madre e il feto.

Allattamento

Non è noto se BIMERVAX sia escreto nel latte materno.

Non si ritiene che BIMERVAX possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica a BIMERVAX di donne che allattano è trascurabile.

Fertilità

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

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

BIMERVAX non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono influire temporaneamente sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Soggetti di età pari o superiore a 18 anni
Le reazioni avverse più comuni segnalate dopo una dose di richiamo di BIMERVAX in soggetti adulti che hanno ricevuto una ciclo primario con il vaccino anti-COVID-19 a mRNA sono state dolore nel sito di iniezione (82,9%), cefalea (30,9%), stanchezza (31,1%) e mialgia (20,7%). La durata mediana delle reazioni avverse locali e sistemiche è stata di 1-3 giorni. La maggior parte delle reazioni avverse si è manifestata entro 3 giorni dalla vaccinazione ed è stata di severità da lieve a moderata.

Le reazioni avverse più comuni segnalate dopo una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX come quarta dose sono state dolore in sede di iniezione (79,9%), cefalea (25,0%) e stanchezza (25,0%). La durata mediana delle reazioni avverse locali e sistemiche è stata di 1-3 giorni. La maggior parte delle reazioni avverse si è manifestata entro 3 giorni dalla vaccinazione ed è stata di severità da lieve a moderata.

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni
Le reazioni avverse più comuni segnalate dopo una dose di richiamo di BIMERVAX negli adolescenti sono state dolore nel sito di iniezione (77,5%), cefalea (28,3%), stanchezza (29,3%) e malessere (22,5%). La durata mediana delle reazioni avverse locali e sistemiche è stata di 1-3 giorni. La maggior parte delle reazioni avverse si è manifestata entro 2 giorni dalla vaccinazione ed è stata di severità da lieve a moderata.

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza illustrato di seguito si basa sui dati di sicurezza aggregati generati nell'ambito di due sperimentazioni cliniche di fase 2b e di fase 3 su un totale di 3 156 soggetti di età pari o superiore a 18 anni che hanno ricevuto una dose di richiamo di BIMERVAX a distanza di almeno 3 mesi da un precedente vaccino anti-COVID-19. La durata mediana del follow-up di sicurezza è stata di 12 mesi per l'99,4% dei soggetti e di 6 mesi per il 0,6% dei soggetti.

La sicurezza di una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX come quarta dose è stata valutata in 288 soggetti, di età pari o superiore a 18 anni, che avevano completato 3 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) o 2 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) e 1 dose di BIMERVAX e hanno ricevuto una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX tra 6 e 12 mesi dopo la terza dose precedente.

La sicurezza di una dose di richiamo di BIMERVAX in adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni si basa sui dati di sicurezza dello studio clinico di fase 3 e dello studio clinico di fase 2b in corso. Un totale di 276 partecipanti, con e senza anamnesi medica di precedente infezione da SARS-CoV-2, ha ricevuto una dose di richiamo di BIMERVAX almeno 3 mesi dopo l'ultima dose della ciclo primario.

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito in base alle seguenti categorie di frequenza: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1 000, <1/100), raro (≥1/10 000, <1/1 000), molto raro (<1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente

Tabella 1: Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici su BIMERVAX in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico		Linfoadenopatia[a]			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		Capogiro Sonnolenza	Parestesia Ipoestesia	
Patologie cardiache					Pericardite[c]
Patologie gastrointestinali		Diarrea Vomito Nausea		Odinofagia Dolore addominale[b]	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Prurito	Orticaria Sudorazione fredda Eruzione cutanea Eritema	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia		Artralgia		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione Stanchezza	Tumefazione in sede di iniezione Eritema in sede di iniezione Indurimento in sede di iniezione Piressia Dolore ascellare	Brividi Astenia Malessere Prurito in sede di iniezione	Lividura in sede di iniezione Ipersensibilità in sede di iniezione	

[a] Questo termine includeva anche gli eventi segnalati come linfoadenite
[b] Questo termine includeva anche gli eventi segnalati come dolore addominale alto e basso
[c] Sulla base di un singolo evento durante gli studi clinici

Popolazione pediatrica

Indurimento in sede di iniezione, malessere, dolore ascellare e artralgia si sono verificati con frequenza più elevata negli adolescenti rispetto agli adulti, con frequenza molto comune negli adolescenti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, si raccomanda il monitoraggio delle funzioni vitali e un possibile trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini Covid-19, codice ATC: J07BN04

Meccanismo d'azione

BIMERVAX è un vaccino a base di proteine ricombinanti il cui principio attivo (antigene) è il dimero di fusione del dominio legante il recettore (RBD) della proteina spike (S) ricombinante del virus SARS-CoV-2. Dopo la somministrazione, viene generata una risposta immunitaria, a livello sia umorale che cellulare, contro l'antigene RBD di SARS-CoV-2. Gli anticorpi neutralizzanti contro il dominio RBD di SARS-CoV-2 impediscono il legame di RBD al suo target cellulare ACE2, bloccando così la fusione di membrana e l'infezione virale. Inoltre, BIMERVAX induce una risposta immunitaria delle cellule T antigene-specifiche, che può contribuire alla protezione contro COVID-19.

Efficacia

L'efficacia di BIMERVAX è stata dedotta tramite *immunobridging* delle risposte immunitarie a un vaccino anti-COVID-19 autorizzato, per il quale l'efficacia vaccinale è stata stabilita.

Immunogenicità

Soggetti di età pari o superiore a 16 anni
L'immunogenicità di BIMERVAX è stata valutata in una sperimentazione clinica cardine multicentrica di fase 2b (Studio HIPRA-HH-2) e in una sperimentazione clinica multicentrica di fase 3 (Studio HIPRA-HH-5).

HIPRA-HH-2
Lo studio HIPRA-HH-2 è una sperimentazione clinica di non inferiorità di fase 2b, in doppio cieco, randomizzata, con controllo attivo, multicentrica, per valutare l'immunogenicità e la sicurezza di una vaccinazione di richiamo con BIMERVAX rispetto al vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran), in adulti completamente vaccinati contro COVID-19 con un vaccino a mRNA almeno 6 mesi prima dell'arruolamento. Questa sperimentazione clinica di fase 2b ha escluso soggetti in gravidanza, soggetti immunocompromessi o che avevano ricevuto immunosoppressori entro 12 settimane, nonché soggetti con precedente COVID-19. Ai soggetti era stato inoltre richiesto un intervallo minimo di 3 mesi dopo la somministrazione di qualsiasi immunoterapia (anticorpi monoclonali, plasma) prima dello studio.

In totale sono stati vaccinati 765 soggetti; 513 soggetti hanno ricevuto BIMERVAX e 252 soggetti hanno ricevuto il vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran). Sono stati analizzati 751 soggetti in totale (504 soggetti con BIMERVAX e 247 soggetti con vaccino anti-COVID-19 a mRNA), escludendo quelli risultati positivi a COVID-19 entro 14 giorni dal richiamo. La randomizzazione era stratificata per fascia di età (18–64 anni rispetto a ≥ 65 anni). L'età mediana era di 42 anni (intervallo: 19-76 anni), con intervalli di età simili in entrambi i bracci di vaccino, inclusi il 7,4% e il 7,1% di soggetti di età pari o superiore a 65 anni rispettivamente nei gruppi BIMERVAX e vaccino anti-COVID-19 a mRNA.

L'immunogenicità di una dose di richiamo di BIMERVAX si basava su una valutazione dei titoli medi geometrici (*Geometric Mean Titres*, GMT) degli anticorpi neutralizzanti, misurata mediante un saggio di neutralizzazione mediante pseudovirioni (*Pseudovirion-Based Neutralisation Assay,* PBNA) contro

il ceppo SARS-CoV-2 (D614G), varianti Beta, Delta e Omicron BA.1. Il rapporto GMT è il risultato tra i valori GMT (ID_{50}) del vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) e quelli di BIMERVAX. La non inferiorità di BIMERVAX al vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) è stabilita se il limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC) bilaterale al 95% del rapporto GMT è < 1,4. La superiorità di BIMERVAX al vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) è stabilita se il limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95% del rapporto GMT vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran)/BIMERVAX è < 1,0 (vedere Tabella 2, colonna Rapporto GMT).

Tabella 2: Rapporto GMT dopo la dose di richiamo per BIMERVAX rispetto al vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) con titoli di neutralizzazione (PBNA) contro SARS-CoV-2 (ceppo D614G), Beta, Delta e Omicron BA.1 nei giorni 14, 28, 98 e 182 dopo la dose di richiamo (per la popolazione del protocollo)

	BIMERVAX N=504		**Vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) N=247**		**Vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) / BIMERVAX**
	GMT	IC al 95%	GMT	IC al 95%	Rapporto GMT; (IC al 95%)
14 giorni dopo il richiamo					
Ceppo D614G	1 949,44	1 696,03; 2 240,72	3 302,34	2 793,60; 3 903,73	1,69 (1,44; 2,00)
Beta	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)
Omicron 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)
28 giorni dopo il richiamo					
Ceppo D614G	2 241,24	1 949,80; 2 576,24	2 947,35	2 494,84; 3 481,94	1,32 (1,12; 1,55)
Beta	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)
Omicron BA.1	1 516,12	1 322,89; 1 737,58	987,53	833,05; 1 170,66	0,65 (0,54; 0,78)
98 giorni dopo il richiamo ((N: BIMERVAX: 78; N: tozinameran: 42 come da sottogruppo del protocollo)					
Ceppo D614G	1 193,17	931,14; 1 528,94;	1 054,61	761,88; 1 459,83	0,88 (0,60; 1,30)
Beta	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)
Omicron BA.1	668,25	514,73; 867,56	400,71	283,27; 566,83	0,60 (0,40; 0,91)
182 giorni dopo il richiamo					
Ceppo D614G	1 213,44	1 055,38; 1 395,17	752,09	636,46; 888,74	0,62 (0,53; 0,73)
Beta	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)
Omicron BA.1	882,67	769,93; 1 011,91	667,30	562,74; 791,28	0,76 (0,63; 0,91)

N: numero di partecipanti nella popolazione da protocollo
Abbreviazioni: GMT = media geometrica del titolo; IC: intervalli di confidenza; PBNA = saggio di neutralizzazione mediante pseudovirioni

L'immunogenicità di una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX è stata valutata su un totale di 288 soggetti di età pari o superiore a 18 anni. I soggetti avevano precedentemente completato una serie di 2 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) e una dose di BIMERVAX (Coorte 1) o 3 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) (Coorte 2) e hanno ricevuto una dose di richiamo aggiuntiva con BIMERVAX tra 6 e 12 mesi dopo la dose precedente. Di questi, 190 soggetti sono stati analizzati nella popolazione di efficacia (80 soggetti nella Coorte 1 e 110 soggetti nella Coorte 2). L'età mediana era di 49 anni (intervallo: 20-82 anni), con intervalli di età simili in entrambe le Coorti, inclusi l'11,5% di soggetti di età pari o superiore a 65 anni.

L'immunogenicità di una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX si basava su una valutazione dei titoli medi geometrici (*Geometric Mean Titres*, GMT) degli anticorpi neutralizzanti, misurata con un saggio di neutralizzazione mediante pseudovirioni (*Pseudovirion-Based Neutralisation Assay,* PBNA) contro le varianti Beta, Delta, Omicron BA.1 e Omicron BA.4/5. Il rapporto GMT è il risultato tra i valori GMT (ID_{50}) di 3 dosi del vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran)/una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX somministrata dopo 3 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) o somministrata dopo 2 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) e una dose di BIMERVAX. La superiorità della dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX è stabilita se il limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC) bilaterale al 95% del rapporto GMT è < 1 (vedere Tabella 3, colonna Rapporto GMT).

Tabella 3: Livelli di anticorpi neutralizzanti (PBNA) e Rapporto GMT dopo una dose di richiamo aggiuntiva con BIMERVAX, somministrata dopo una ciclo primario con vaccino anti-COVID-19 a mRNA e una dose di richiamo di BIMERVAX (coorte 1) o dopo una ciclo primario con vaccino anti-COVID-19 a mRNA e una dose di richiamo di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (coorte 2), contro Beta, Delta, Omicron BA.1 e Omicron BA.4/5 nei giorni 14, 98 e 182 dopo la dose di richiamo (per la popolazione del protocollo)

	Coorte 1 **2 dosi COVID-19 mRNA+2 dosi di BIMERVAX**			**Coorte 2** **3 dosi COVID-19 mRNA+1 dose di BIMERVAX**		
	Post-dose 3 **GMT** **(IC al 95%)** **N=38**	**Post-dose 4** **GMT** **(IC al 95%)** **N=80**	**Rapporto GMT (IC al 95%)**	**Post-dose 3** **GMT** **(IC al 95%)** **N=38**	**Post-dose 4** **GMT** **(IC al 95%)** **N=110**	**Rapporto GMT (IC al 95%)**
14 giorni dopo il richiamo						
Beta	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; 2370,9)	4 085,85 (3 057,24; 5 460,52)	0,40 (0,28, 0,57)
Omicron 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)
Omicron 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)
98 giorni dopo il richiamo						
Beta	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)
Omicron 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)

Omicron BA.4/5	ND	1 886,95 (1 418,08; 2 510,85)	ND	ND	1 574,26 (1 156,85; 2 142,28)	ND
182 giorni dopo il richiamo						
Beta	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 (941,50; 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)
Omicron 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)
Omicron BA.4/5	ND	1 836,26 (1 373,92; 2 454,19)	ND	ND	1 604,42 (1 179,06; 2 183,22)	ND

N: Numero di partecipanti con dati disponibili per l'endpoint di pertinenza
Abbreviazioni: GMT = media geometrica del titolo; CI: intervalli di confidenza; ND: non determinato

HIPRA-HH-5
Questo studio è una sperimentazione clinica di fase 3, multicentrica, in aperto, a braccio singolo, attualmente in corso per valutare la sicurezza e l'immunogenicità di una vaccinazione di richiamo con BIMERVAX per la prevenzione di COVID-19 in soggetti vaccinati con diversi programmi di vaccinazione primaria, con o senza precedente positività a COVID-19 non severa. BIMERVAX è stato somministrato almeno 91 giorni dopo l'ultima dose o almeno 30 giorni dopo essere risultati positivi a COVID-19. Questa sperimentazione clinica di fase 3 ha escluso i soggetti in gravidanza e i soggetti immunocompromessi o che avevano ricevuto immunosoppressori entro 12 settimane. Ai soggetti era stato inoltre richiesto un intervallo minimo di 3 mesi dopo la somministrazione di qualsiasi immunoterapia (anticorpi monoclonali, plasma) prima dello studio.

La relazione ad interim include i dati di un totale di 2 646 soggetti vaccinati con BIMERVAX come dose di richiamo in soggetti sani (di almeno 16 anni di età) precedentemente vaccinati con diversi vaccini anti-COVID-19 (vaccini anti-COVID-19 a mRNA: tozinameran ed elasomeran, e vaccini anti-COVID-19 a vettore adenovirale (vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante]) e vaccino anti-COVID-19 (Ad26.COV2-S [ricombinante]). Di questi, 230 soggetti (8%) sono stati inclusi nella popolazione di immunogenicità. Nell'analisi di immunogenicità, la popolazione del gruppo del vaccino COVID-19 a mRNA (tozinameran) /COVID-19 a mRNA (tozinameran) era costituita da tutti i soggetti di età compresa tra 16 e 17 anni.

Complessivamente, l'età mediana era di 34,4 anni (intervallo: 16–85 anni di età). I soggetti erano equilibrati rispetto ai generi: il 52,49% di sesso maschile e il 47,47% di sesso femminile.

L'immunogenicità è stata misurata con saggio di neutralizzazione mediante pseudovirioni (*pseudovirion-based neutralisation assay,* PBNA) contro il ceppo SARS-CoV-2 (D614G) e contro Beta, Delta e Omicron BA.1. I dati su GMT (titolo della media geometrica: ID_{50}) al basale (prima della somministrazione della dose di richiamo) e al Giorno 14 (2 settimane dopo la somministrazione della dose di richiamo) sono descritti nella tabella di seguito.

Tabella 4: Titoli medi geometrici (GMT) degli anticorpi neutralizzanti al giorno 14 dopo il richiamo con BIMERVAX in soggetti di età pari o superiore a 16 anni secondo le analisi per protocollo

	Ciclo primario di immunizzazione con mRNA (tozinameran) 16-17 anni N=11		Ciclo primario di immunizzazione con adenovirus (ChAdOx1-S ricombinante) ≥ 18 anni N=40		Ciclo primario di immunizzazione con mRNA (elasomeran) ≥ 18 anni N=171	
	GMT	IC al 95%	GMT	IC al 95%	GMT	IC al 95%
Pre-richiamo						
Ceppo D614G	720,10	356,96; 1 452,64	288,58	194,56; 428,02	657,49	499,52; 865,43
Beta	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
Omicron BA.1	257,99	99,98; 665,71	159,34	94,02; 270,05	221,62	155,51; 315,84
14 giorni dopo il richiamo						
Ceppo D614G	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
Beta	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
Omicron 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: numero di partecipanti con dati disponibili per l'endpoint di pertinenza
Abbreviazioni: GMT = media geometrica del titolo; IC: intervalli di confidenza

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni
L'immunogenicità di BIMERVAX nei soggetti di età compresa tra 12 e 17 anni è stata valutata nello studio clinico multicentrico di fase 2b in corso (studio HIPRA-HH-3).

HIPRA-HH-3
Lo studio consiste in uno studio clinico di non inferiorità di fase 2b, in aperto, non controllato, a braccio singolo, multicentrico per valutare la sicurezza e l'immunogenicità di una vaccinazione di richiamo con BIMERVAX in adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni. BIMERVAX è stato somministrato almeno 6 mesi dopo l'ultima dose della ciclo primario. Lo studio HIPRA-HH-3 ha escluso adolescenti in gravidanza e adolescenti immunocompromessi o che avevano ricevuto immunosoppressori nei precedenti 90 giorni. I partecipanti con anamnesi nota di infezione da SARS-CoV-2 sono stati esclusi dall'analisi di immunogenicità.

Al momento dell'analisi ad interim, un totale di 240 partecipanti adolescenti è stato vaccinato con una dose di richiamo di BIMERVAX. Tra questi, 88 soggetti erano idonei per l'analisi di immunogenicità. L'analisi di immunogenicità primaria, misurata mediante saggio di neutralizzazione con pseudovirioni (PBNA), ha confrontato i titoli medi geometrici (GMT) degli anticorpi neutralizzanti contro Omicron BA.1 con quelli osservati nei partecipanti giovani adulti (di età compresa tra 18 e 25 anni) dello studio pivotal di fase 2b negli adulti (HIPRA-HH-2) al basale e al Giorno 14 (2 settimane dopo la somministrazione della dose di richiamo). Entrambi i gruppi di partecipanti inclusi nell'analisi non presentavano alcuna precedente anamnesi medica documentata di infezione da SARS-CoV-2.

I dati sui titoli dell'anticorpo neutralizzante contro Omicron BA.1 al basale (prima della somministrazione della dose di richiamo) e al Giorno 14 dopo la vaccinazione sono forniti nella tabella seguente.

Tabella 5: Titoli dell'anticorpo neutralizzante contro Omicron BA.1 a 14 giorni post-richiamo con BIMERVAX in adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni (popolazione di immunogenicità)

	Statistiche	Adolescenti (12-15 anni) (N = 61)	Adolescenti (16-17 anni) (N = 27)	Totale (12-17 anni) N = (88)
Basale	**Media geometrica**	1 240,77	1 457,30	1 303,54
	IC al 95%	894,78; 1 720,55	984,9; 2 156,3	1 016,05; 1 672,39
Giorno 14	**Media geometrica**	22 970,81	26 792,00	24 081,34
	IC al 95%	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
	IC al 95%	13,28; 25,81	13,15; 25,71	14,41; 23,69
	Variazione ≥4 volte rispetto al basale, n (%)	54 (88,5)	27 (100)	81 (92)
	IC al 95%	77,8; 95,3	87,2; 100	84,3; 96,7

N: numero di partecipanti con dati disponibili per l'endpoint di pertinenza
Abbreviazioni: GMFR = rischio medio geometrico di incremento; IC: intervalli di confidenza

Popolazione anziana

L'immunogenicità di BIMERVAX è stata dimostrata nella popolazione anziana (≥65 anni), che includeva 38 soggetti (7,4%) che hanno ricevuto BIMERVAX.

Popolazione immunocompromessa

L'immunogenicità e la sicurezza di una dose di richiamo di BIMERVAX sono state valutate in una sperimentazione clinica di fase 2b/3, in aperto, a braccio singolo, multicentrica (HIPRA-HH-4) in adulti con condizioni immunosoppressive preesistenti, comprese le persone che convivono con l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) con conta persistente delle cellule T CD4 <400/mm^3 negli ultimi 6 mesi, trapianto di rene in terapia immunosoppressiva di mantenimento, emodialisi/dialisi peritoneale, deficit primari di anticorpi in terapia sostitutiva con IgG e malattia autoimmune in trattamento con rituximab/ocrelizumab. La dose di richiamo di BIMERVAX è stata somministrata almeno 91 giorni dopo 3 dosi precedenti di vaccino anti-COVID-19 o dopo 2 dosi più un'anamnesi documentata di COVID-19. I partecipanti con anamnesi di COVID-19 potevano essere inclusi se avevano ricevuto la diagnosi almeno 91 giorni prima dell'arruolamento.

Un totale di 238 soggetti è stato vaccinato con una dose di richiamo di BIMERVAX e sono stati analizzati 228 partecipanti in totale, esclusi quelli risultati positivi per COVID-19 entro 14 giorni dal richiamo. L'età mediana era di 56 anni (intervallo: da 21 a 90 anni).

L'immunogenicità è stata misurata mediante saggio di neutralizzazione basato su pseudovirioni (PBNA) contro il ceppo SARS-CoV-2 (D614G) e contro Beta e Omicron BA.1 e BA.4/5 fino a 12 mesi dopo la dose di richiamo in tutte le condizioni immunosoppressive studiate, ad eccezione dei soggetti che convivono con infezione da HIV confermata, in cui l'immunogenicità è stata misurata mediante saggio di neutralizzazione virale (VNA) contro il ceppo SARS-CoV-2 (D614G) e contro Omicron BA.2. Una dose di richiamo di BIMERVAX ha potenziato la risposta immunitaria umorale in tutte le condizioni immunosoppressive, ad eccezione dei soggetti con malattia autoimmune in terapia con rituximab/ocrelizumab. Tuttavia, non è stato condotto un confronto con i soggetti

immunocompetenti per ottenere informazioni sull'entità della potenziale differenza per quanto riguarda le risposte immunitarie. Pertanto, la rilevanza clinica delle risposte immunitarie riportate nei soggetti immunocompromessi non è nota.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con BIMERVAX in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione di COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Genotossicità e cancerogenicità

BIMERVAX non è stato valutato per il suo potenziale genotossico o cancerogeno. Non si prevede che i componenti del vaccino abbiano un potenziale genotossico o cancerogeno.

Tossicità riproduttiva

È stato condotto uno studio di tossicità sullo sviluppo e sulla riproduzione in ratti di sesso femminile e maschile prima dell'accoppiamento e durante la gestazione. BIMERVAX è stato somministrato per via intramuscolare (equivalente a una dose umana completa) a femmine di ratto in quattro occasioni, 21 e 14 giorni prima dell'accoppiamento e nei giorni di gestazione 9 e 19. I maschi hanno ricevuto tre somministrazioni, 35, 28 e 6 giorni prima dell'accoppiamento. Non sono stati osservati effetti avversi correlati al vaccino su fertilità, gravidanza/allattamento o sviluppo embrio-fetale e della prole.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fosfato disodico dodecaidrato
Potassio diidrogeno fosfato
Sodio cloruro
Potassio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante: vedere il paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o diluito.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino multidose non aperto

21 mesi a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Flaconcino multidose perforato

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 6 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C dal momento della prima perforazione con ago.

Dal punto di vista microbiologico, dopo la prima apertura (prima perforazione con l'ago), il vaccino deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui non venga utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono di responsabilità dell'utente.

Flaconcino monodose

1 anno a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C).
Non congelare.

Tenere i flaconcini nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del flaconcino multidose dopo la prima apertura del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino multidose

5 mL di emulsione in un flaconcino multidose (vetro di tipo I) chiuso con un tappo elastomerico di tipo I e un sigillo in alluminio dotato di capsula di chiusura rimovibile in plastica.

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

Confezione: 10 flaconcini multidose.

Flaconcino monodose

0,5 mL di emulsione in un flaconcino monodose (vetro di tipo I) chiuso con un tappo elastomerico di tipo I e un sigillo in alluminio dotato di capsula di chiusura rimovibile in plastica.

Ogni flaconcino monodose contiene 1 dose da 0,5 mL.

Confezioni: 5, 10 o 20 flaconcini monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Il vaccino deve essere manipolato da un operatore sanitario che utilizza tecniche asettiche per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Preparazione per l'uso

- Il vaccino è pronto per l'uso.
- Il vaccino non aperto deve essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e mantenuto nel confezionamento esterno per proteggerlo dalla luce.

- Subito prima dell'uso, rimuovere il flaconcino di vaccino dal confezionamento esterno.
- Dopo la prima perforazione del flaconcino multidose, annotare la data e l'ora di smaltimento (6 ore dopo la prima perforazione) nell'apposito spazio sull'etichetta del flaconcino.

Ispezione del flaconcino
- Ruotare delicatamente il flaconcino prima del prelievo di dose e anche tra un prelievo e l'altro di ogni dose per il flaconcino multidose. Non agitare.
- Ogni flaconcino contiene un'emulsione bianca e omogenea.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il vaccino per rilevare la presenza di particolato e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.

Somministrazione del vaccino
- Ogni flaconcino contiene volume in eccesso per garantire che sia possibile estrarre un massimo di 10 dosi (flaconcino multidose) o 1 dose (flaconcino monodose) da 0,5 mL ciascuna. Gettare la quantità di vaccino rimasta nel flaconcino monodose o nel flaconcino multidose, dopo aver estratto 10 dosi.
- Ogni dose da 0,5 mL viene prelevata in ago e siringa sterili per essere somministrata mediante iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.
- Una volta riempita la siringa, il vaccino è stabile fino ad almeno 6 ore in condizioni refrigerate o a temperatura ambiente (< 25 °C).
- Non miscelare il vaccino nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.
- Non mescolare residui di vaccino in eccesso provenienti da più flaconcini.

Conservazione dopo la prima perforazione con ago del flaconcino multidose
- Dopo la prima perforazione, conservare il flaconcino multidose aperto a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 6 ore.

Gettare via il vaccino se non è stato utilizzato entro 6 ore dalla prima perforazione del flaconcino multidose, vedere paragrafo 6.3.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 marzo 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BIMERVAX XBB.1.16 emulsione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino monodose che contiene 1 dose da 0,5 mL.

Una dose (0,5 mL) contiene 40 microgrammi di damlecovatein, adiuvata con SQBA.

Damlecovatein è un omodimero di fusione del dominio legante il recettore (Receptor Binding Domain, RBD) della proteina spike (S) ricombinante del virus SARS-CoV-2 (ceppo Omicron XBB.1.16 – XBB.1.16), prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante utilizzando un vettore di espressione plasmidico in una linea cellulare CHO.

Per ciascuna dose da 0,5 mL l'adiuvante SQBA contiene: squalene (9,75 mg), polisorbato 80 (1,18 mg), trioleato di sorbitano (1,18 mg), sodio citrato (0,66 mg), acido citrico (0,04 mg) e acqua per preparazioni iniettabili.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione iniettabile (iniettabile).
Emulsione omogenea di colore bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BIMERVAX XBB.1.16 è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevezione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<u>Posologia</u>

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni
È necessario somministrare una singola dose intramuscolare (0,5 mL) di BIMERVAX XBB.1.16 indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19 (vedere paragrafo 5.1).

Per i soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, BIMERVAX XBB.1.16 deve essere somministrato almeno 6 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

Soggetti immunocompromessi
A soggetti severamente immunocompromessi possono essere somministrate dosi aggiuntive in conformità con le raccomandazioni ufficiali; vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

Popolazione anziana
Non è richiesto alcun adeguamento della dose nei soggetti anziani di età ≥ 65 anni.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di BIMERVAX XBB.1.16 nei bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

BIMERVAX XBB.1.16 è solo per somministrazione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.

Non somministrare questo vaccino per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

Non miscelare il vaccino nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.

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

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Ipersensibilità e anafilassi

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

Si raccomanda un'attenta osservazione per almeno 15 minuti dopo il vaccino.

Non deve essere somministrata alcuna ulteriore dose di vaccino a coloro i quali abbiano manifestato anafilassi dopo una precedente dose di BIMERVAX.

Reazioni correlate all'ansia

Reazioni correlate all'ansia, comprese reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress possono verificarsi in associazione alla vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione dell'ago. È importante adottare precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere posticipata nei soggetti affetti da malattia febbrile acuta severa o infezione acuta. La presenza di un'infezione minore e/o febbre bassa non deve ritardare la vaccinazione.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela in soggetti che ricevono una terapia anticoagulante o in quelli affetti da trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione (come l'emofilia), a causa della possibilità di sanguinamento o lividura dopo una somministrazione intramuscolare in tali soggetti.

Soggetti immunocompromessi

Sono disponibili dati limitati sull'immunogenicità e sulla sicurezza del vaccino quando somministrato a soggetti immunocompromessi, compresi quelli che ricevono una terapia immunosoppressiva (vedere paragrafo 5.1). L'efficacia di BIMERVAX XBB.1.16 potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota in quanto è ancora in fase di determinazione tramite sperimentazioni cliniche in corso.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

Come con qualsiasi vaccino, la vaccinazione con BIMERVAX XBB.1.16 potrebbe non proteggere tutti coloro che ricevono il vaccino.

Eccipienti con effetti noti

Potassio
Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per dose, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

Sodio
Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Polisorbato 80
Questo vaccino contiene 1,18 mg di polisorbato 80 in ogni dose. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La somministrazione concomitante di BIMERVAX XBB.1.16 con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi è alcuna esperienza con l'uso di BIMERVAX XBB.1.16 nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in relazione a gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di BIMERVAX XBB.1.16 durante la gravidanza deve essere presa in considerazione solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi per la madre e il feto.

Allattamento

Non è noto se BIMERVAX XBB.1.16 sia escreto nel latte materno.

Non si ritiene che BIMERVAX XBB.1.16 possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica a BIMERVAX XBB.1.16 di donne che allattano è trascurabile.

Fertilità

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

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

BIMERVAX XBB.1.16 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono influire temporaneamente sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

BIMERVAX (ceppi originale, eterodimero B.1.351 e B.1.1.7)

Soggetti di età pari o superiore a 18 anni
Le reazioni avverse più comuni segnalate dopo una dose di richiamo di BIMERVAX in soggetti adulti che hanno ricevuto una ciclo primario con il vaccino anti-COVID-19 a mRNA sono state dolore nel sito di iniezione (82,9%), cefalea (30,9%), stanchezza (31,1%) e mialgia (20,7%). La durata mediana delle reazioni avverse locali e sistemiche è stata di 1-3 giorni. La maggior parte delle reazioni avverse si è manifestata entro 3 giorni dalla vaccinazione ed è stata di severità da lieve a moderata.

Le reazioni avverse più comuni segnalate dopo una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX come quarta dose sono state dolore in sede di iniezione (79,9%), cefalea (25,0%) e stanchezza (25,0%). La durata mediana delle reazioni avverse locali e sistemiche è stata di 1-3 giorni. La maggior parte delle reazioni avverse si è manifestata entro 3 giorni dalla vaccinazione ed è stata di severità da lieve a moderata.

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni
Le reazioni avverse più comuni segnalate dopo una dose di richiamo di BIMERVAX negli adolescenti sono state dolore nel sito di iniezione (77,5%), cefalea (28,3%), stanchezza (29,3%) e malessere (22,5%). La durata mediana delle reazioni avverse locali e sistemiche è stata di 1-3 giorni. La maggior parte delle reazioni avverse si è manifestata entro 2 giorni dalla vaccinazione ed è stata di severità da lieve a moderata.

BIMERVAX XBB.1.16 (BIMERVAX adattato per Omicron XBB.1.16)

La sicurezza di BIMERVAX XBB.1.16 è dedotta dai dati di sicurezza del vaccino BIMERVAX (originale, eterodimero ceppi B.1.351 e B.1.1.7) e dai dati di sicurezza provenienti dalla sperimentazione clinica del vaccino adattato BIMERVAX XBB.1.16.

Il profilo di sicurezza complessivo per la dose di richiamo di BIMERVAX XBB.1.16 era simile a quello osservato dopo la dose di richiamo di BIMERVAX (originale, eterodimero ceppi B.1.351 e B.1.1.7). Le reazioni avverse più comuni segnalate sono state dolore in sede di iniezione (68,11%), cefalea (23,42%), stanchezza (19,60%) e mialgia (13,62%). La maggior parte delle reazioni avverse è stata di severità da lieve a moderata. Non sono state identificate nuove reazioni avverse per la dose di richiamo di BIMERVAX XBB.1.16.

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza illustrato di seguito si basa sui dati di sicurezza aggregati generati nell'ambito di due sperimentazioni cliniche di fase 2b e di fase 3 su un totale di 3 156 soggetti di età pari o superiore a 18 anni che hanno ricevuto una dose di richiamo di BIMERVAX a distanza di almeno 3 mesi da un precedente vaccino anti-COVID-19. La durata mediana del follow-up di sicurezza è stata di 12 mesi per il 99,4% dei soggetti e di 6 mesi per lo 0,6% dei soggetti.

La sicurezza di una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX come quarta dose è stata valutata in 288 soggetti, di età pari o superiore a 18 anni, che avevano completato 3 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA tozinameran o 2 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA tozinameran e 1 dose di BIMERVAX e hanno ricevuto una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX tra 6 e 12 mesi dopo la terza dose precedente

La sicurezza di una dose di richiamo di BIMERVAX in adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni si basa sui dati di sicurezza della sperimentazione clinica di fase 3 e della sperimentazione clinica di fase 2b in corso. Un totale di 276 partecipanti, con e senza anamnesi medica di precedente infezione da SARS-CoV-2, ha ricevuto una dose di richiamo di BIMERVAX almeno 3 mesi dopo l'ultima dose della ciclo primario.

La sicurezza di una dose di richiamo di BIMERVAX XBB.1.16 è stata valutata in una sperimentazione clinica di fase 2b/3 in corso, su soggetti di età pari o superiore a 18 anni completamente vaccinati con un vaccino a mRNA contro COVID-19 almeno 6 mesi prima di ricevere una dose di richiamo con BIMERVAX XBB.1.16. Da questo studio sono disponibili dati di sicurezza per 602 soggetti che hanno ricevuto una dose di richiamo di BIMERVAX XBB.1.16 con una durata mediana del follow-up di 6 mesi.

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito in base alle seguenti categorie di frequenza: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1 000, <1/100), raro (≥1/10 000, <1/1 000), molto raro (<1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici su BIMERVAX in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Non nota**
Patologie del sistema emolinfopoietico		Linfoadenopatia[a]			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		Capogiro Sonnolenza	Parestesia Ipoestesia	
Patologie cardiache					Pericardite[c]
Patologie gastrointestinali		Diarrea Vomito Nausea		Odinofagia Dolore addominale[b]	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Prurito	Orticaria Sudorazione fredda Eruzione cutanea Eritema	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia		Artralgia		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione Stanchezza	Tumefazione in sede di iniezione Eritema in sede di iniezione Indurimento in sede di iniezione Piressia Dolore ascellare	Brividi Astenia Malessere Prurito in sede di iniezione	Lividura in sede di iniezione Ipersensibilità in sede di iniezione	

[a] Questo termine includeva anche gli eventi segnalati come linfoadenite
[b] Questo termine includeva anche gli eventi segnalati come dolore addominale alto e basso
[c] Sulla base di un singolo evento durante gli studi clinici

Popolazione pediatrica

Indurimento in sede di iniezione, malessere, dolore ascellare e artralgia si sono verificati con frequenza più elevata negli adolescenti rispetto agli adulti, con frequenza molto comune negli adolescenti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, si raccomanda il monitoraggio delle funzioni vitali e un possibile trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini Covid-19, codice ATC: J07BN04

Meccanismo d'azione

BIMERVAX è un vaccino a base di proteine ricombinanti il cui principio attivo (antigene) è il dimero di fusione del dominio legante il recettore (RBD) della proteina spike (S) ricombinante del virus SARS-CoV-2. Dopo la somministrazione, viene generata una risposta immunitaria, a livello sia umorale che cellulare, contro l'antigene RBD di SARS-CoV-2. Gli anticorpi neutralizzanti contro il dominio RBD di SARS-CoV-2 impediscono il legame di RBD al suo target cellulare ACE2, bloccando così la fusione di membrana e l'infezione virale. Inoltre, BIMERVAX induce una risposta immunitaria delle cellule T antigene-specifiche, che può contribuire alla protezione contro COVID-19.

Efficacia

L'efficacia di damlecovatein è stata dedotta mediante immunobridging delle risposte immunitarie a un vaccino anti-COVID-19 XBB adattato autorizzato, per il quale è stata stabilita l'efficacia vaccinale.

Immunogenicità

BIMERVAX XBB.1.16 (BIMERVAX adattato per Omicron XBB.1.16)

L'immunogenicità di damlecovatein è stata valutata nello studio HIPRA-HH-14, una sperimentazione clinica di non inferiorità di fase 2b/3, in doppio cieco, randomizzata, multicentrica, con controllo attivo, volta a valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'immunogenicità di una vaccinazione di richiamo con damlecovatein rispetto al vaccino a mRNA anti-COVID-19 (raxtozinameran) adattato, in soggetti adulti completamente vaccinati contro COVID-19 con un vaccino a mRNA almeno 6 mesi prima dell'arruolamento.

Questa sperimentazione clinica di fase 2b/3 ha escluso i soggetti in gravidanza, immunocompromessi o che avevano ricevuto immunosoppressori entro 90 giorni, che avevano ricevuto qualsiasi precedente vaccino adattato per Omicron XBB e le persone con infezione da COVID-19 diagnosticata nei 6 mesi precedenti. Ai partecipanti era stato inoltre richiesto un intervallo minimo di 3 mesi dalla somministrazione di qualsiasi immunoterapia (anticorpi monoclonali, plasma) prima dello studio.

Alla data di cut-off dell'analisi ad interim, era stato vaccinato un totale di 800 persone. Nell'analisi di immunogenicità sono stati inclusi in totale 599 soggetti (406 soggetti vaccinati con damlecovatein e 193 soggetti vaccinati con il vaccino a mRNA anti-COVID-19 [raxtozinameran]). I partecipanti sono stati stratificati prima della randomizzazione per gruppo di età e per numero di dosi precedentemente ricevute (3 o ≥4 dosi). L'età mediana era di 45 anni (intervallo: 18-88 anni), con intervalli di età simili in entrambi i bracci di vaccinazione, comprendenti il 13,6% e l'11,7% di soggetti di età pari o superiore a 60 anni, rispettivamente, nel gruppo damlecovatein e nel gruppo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (raxtozinameran). La maggior parte dei soggetti aveva ricevuto 3 (66,9%) o 4 (33,0%) dosi precedenti di vaccino a mRNA anti-COVID-19.

L'immunogenicità di una dose di richiamo di damlecovatein si è basata su una valutazione della media geometrica dei titoli (Geometric Mean Titres, GMT) di anticorpi neutralizzanti, misurata mediante un saggio di neutralizzazione a base di pseudovirioni (Pseudovirion-Based Neutralisation Assay, PBNA), contro SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.16 (endpoint primario di efficacia) e Omicron XBB.1.5, e anticorpi leganti, al basale e al Giorno 14. Il rapporto GMT è il risultato tra i valori GMT (ID_{50}) di vaccino a mRNA anti-COVID-19/ damlecovatein. La non inferiorità di damlecovatein rispetto al vaccino a mRNA anti-COVID-19 (raxtozinameran) è stabilita se il limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95% del rapporto GMT è <1,5. La superiorità di damlecovatein rispetto al vaccino a mRNA anti-COVID-19 (raxtozinameran) è stabilita se il limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95% del rapporto GMT è <1,0 (vedere la Tabella, colonna del rapporto GMT). La superiorità di BIMERVAX XBB.1.16 è stata raggiunta per tutte le varianti esaminate.

Tabella 2: Rapporto GMT post-richiamo per BIMERVAX XBB.1.16 (damlecovatein) rispetto al vaccino a mRNA anti-COVID-19 (raxtozinameran) con titoli neutralizzanti (PBNA) contro SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.16 e XBB.1.5, al basale e al Giorno 14 post-dose di richiamo

	BIMERVAX XBB.1.16 (damlecovatein) N=406		**Vaccino anti-COVID-19 mRNA (raxtozinameran) N=193**		**Vaccino anti-COVID-19 mRNA (raxtozinameran) / BIMERVAX XBB.1.16**
	GMT	IC al 95%	GMT	IC al 95%	Rapporto GMT; (IC al 95%)
Basale					
Omicron XBB.1.16	152,46	134,72 – 172,54	161,57	136,40 – 191,37	1,06 (0,87 – 1,29)
Omicron XBB.1.5	151,93	134,89 – 171,13	167,89	142,04 – 198,44	1,11 (0,90 – 1,35)
14 giorni dopo il richiamo					
Omicron 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)

Omicron 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: numero di partecipanti nella popolazione da protocollo
Abbreviazioni: GMT = media geometrica del titolo; IC: intervalli di confidenza; PBNA = saggio di neutralizzazione mediante pseudovirioni

BIMERVAX (ceppi originale, eterodimero B.1.351 e B.1.1.7)

Soggetti di età pari o superiore a 16 anni
L'immunogenicità di BIMERVAX è stata valutata in una sperimentazione clinica registrativa multicentrica di fase 2b (Studio HIPRA-HH-2) e in una sperimentazione clinica multicentrica di fase 3 (Studio HIPRA-HH-5).

HIPRA-HH-2
Lo studio HIPRA-HH-2 è una sperimentazione clinica di non inferiorità di fase 2b, in doppio cieco, randomizzata, con controllo attivo, multicentrica, per valutare l'immunogenicità e la sicurezza di una vaccinazione di richiamo con BIMERVAX rispetto al vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran), in adulti completamente vaccinati contro COVID-19 con un vaccino a mRNA almeno 6 mesi prima dell'arruolamento. Questa sperimentazione clinica di fase 2b ha escluso soggetti in gravidanza, soggetti immunocompromessi o che avevano ricevuto immunosoppressori entro 12 settimane, nonché soggetti con precedente COVID-19. Ai soggetti era stato inoltre richiesto un intervallo minimo di 3 mesi dopo la somministrazione di qualsiasi immunoterapia (anticorpi monoclonali, plasma) prima dello studio.

In totale sono stati vaccinati 765 soggetti; 513 soggetti hanno ricevuto BIMERVAX e 252 soggetti hanno ricevuto il vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran). Sono stati analizzati 751 soggetti in totale (504 soggetti con BIMERVAX e 247 soggetti con vaccino anti-COVID-19 a mRNA), escludendo quelli risultati positivi a COVID-19 entro 14 giorni dal richiamo. La randomizzazione era stratificata per fascia di età (18–64 anni rispetto a ≥ 65 anni). L'età mediana era di 42 anni (intervallo: 19-76 anni), con intervalli di età simili in entrambi i bracci di vaccino, inclusi il 7,4% e il 7,1% di soggetti di età pari o superiore a 65 anni rispettivamente nei gruppi BIMERVAX e vaccino anti-COVID-19 a mRNA.

L'immunogenicità di una dose di richiamo di BIMERVAX si basava su una valutazione dei titoli medi geometrici (*Geometric Mean Titres*, GMT) degli anticorpi neutralizzanti, misurata mediante un saggio di neutralizzazione mediante pseudovirioni (*Pseudovirion-Based Neutralisation Assay,* PBNA) contro il ceppo SARS-CoV-2 (D614G), varianti Beta, Delta e Omicron BA.1. Il rapporto GMT è il risultato tra i valori GMT (ID_{50}) del vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) e quelli di BIMERVAX. La non inferiorità di BIMERVAX al vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) è stabilita se il limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC) bilaterale al 95% del rapporto GMT è < 1,4. La superiorità di BIMERVAX al vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) è stabilita se il limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95% del rapporto GMT vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran)/BIMERVAX è < 1,0 (vedere Tabella 3, colonna Rapporto GMT).

Tabella 3: Rapporto GMT dopo la dose di richiamo per BIMERVAX rispetto al vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) con titoli di neutralizzazione (PBNA) contro SARS-CoV-2 (ceppo D614G), Beta, Delta e Omicron BA.1 nei giorni 14, 28, 98 e 182 dopo la dose di richiamo (per la popolazione del protocollo)

	BIMERVAX N=504		Vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) N=247		Vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) / BIMERVAX
	GMT	IC al 95%	GMT	IC al 95%	Rapporto GMT; (IC al 95%)
14 giorni dopo il richiamo					
Ceppo D614G	1 949,44	1 696,03; 2 240,72	3 302,34	2 793,60; 3 903,73	1,69 (1,44; 2,00)
Beta	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)
Omicron 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)
28 giorni dopo il richiamo					
Ceppo D614G	2 241,24	1 949,80; 2 576,24	2 947,35	2 494,84; 3 481,94	1,32 (1,12; 1,55)
Beta	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)
Omicron BA.1	1 516,12	1 322,89; 1 737,58	987,53	833,05; 1 170,66	0,65 (0,54; 0,78)
98 giorni dopo il richiamo ((N: BIMERVAX: 78; N: tozinameran: 42 come da sottogruppo del protocollo)					
Ceppo D614G	1 193,17	931,14; 1 528,94;	1 054,61	761,88; 1 459,83	0,88 (0,60; 1,30)
Beta	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)
Omicron BA.1	668,25	514,73; 867,56	400,71	283,27; 566,83	0,60 (0,40; 0,91)
182 giorni dopo il richiamo					
Ceppo D614G	1 213,44	1 055,38; 1 395,17	752,09	636,46; 888,74	0,62 (0,53; 0,73)
Beta	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)
Omicron BA.1	882,67	769,93; 1 011,91	667,30	562,74; 791,28	0,76 (0,63; 0,91)

N: numero di partecipanti nella popolazione da protocollo
Abbreviazioni: GMT = media geometrica del titolo; IC: intervalli di confidenza; PBNA = saggio di neutralizzazione mediante pseudovirioni

L'immunogenicità di una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX è stata valutata su un totale di 288 soggetti di età pari o superiore a 18 anni. I soggetti avevano precedentemente completato una serie di 2 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) e una dose di BIMERVAX (Coorte 1) o 3 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) (Coorte 2) e hanno ricevuto una dose di richiamo aggiuntiva con BIMERVAX tra 6 e 12 mesi dopo la dose precedente. Di questi, 190 soggetti sono stati analizzati nella popolazione di efficacia (80 soggetti nella Coorte 1 e 110 soggetti nella Coorte 2). L'età mediana era di 49 anni (intervallo: 20-82 anni), con intervalli di età simili in entrambe le Coorti, inclusi l'11,5% di soggetti di età pari o superiore a 65 anni.

L'immunogenicità di una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX si basava su una valutazione dei titoli medi geometrici (*Geometric Mean Titres*, GMT) degli anticorpi neutralizzanti, misurata con un saggio di neutralizzazione mediante pseudovirioni (*Pseudovirion-Based Neutralisation Assay,* PBNA) contro le varianti Beta, Delta, Omicron BA.1 e Omicron BA.4/5. Il rapporto GMT è il risultato tra i valori GMT (ID_{50}) di 3 dosi del vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran)/una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX somministrata dopo 3 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) o somministrata dopo 2 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) e una dose di BIMERVAX. La superiorità della dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX è stabilita se il limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC) bilaterale al 95% del rapporto GMT è < 1 (vedere Tabella 4, colonna Rapporto GMT).

Tabella 4: Livelli di anticorpi neutralizzanti (PBNA) e Rapporto GMT dopo una dose di richiamo aggiuntiva con BIMERVAX, somministrata dopo una ciclo primario con vaccino anti-COVID-19 a mRNA e una dose di richiamo di BIMERVAX (coorte 1) o dopo una ciclo primario con vaccino anti-COVID-19 a mRNA e una dose di richiamo di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (coorte 2), contro Beta, Delta, Omicron BA.1 e Omicron BA.4/5 nei giorni 14, 98 e 182 dopo la dose di richiamo (per la popolazione del protocollo)

	Coorte 1 **2 dosi COVID-19 mRNA+2 dosi di BIMERVAX**			**Coorte 2** **3 dosi COVID-19 mRNA+1 dose di BIMERVAX**		
	Post-dose 3 **GMT** **(IC al 95%)** **N=38**	**Post-dose 4** **GMT** **(IC al 95%)** **N=80**	**Rapporto GMT (IC al 95%)**	**Post-dose 3** **GMT** **(IC al 95%)** **N=38**	**Post-dose 4** **GMT** **(IC al 95%)** **N=110**	**Rapporto GMT (IC al 95%)**
14 giorni dopo il richiamo						
Beta	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)
Omicron 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)
Omicron 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)
98 giorni dopo il richiamo						
Beta	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)
Omicron 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)
Omicron BA.4/5	ND	1 886,95 (1 418,08; 2 510,85)	ND	ND	1 574,26 (1 156,85; 2 142,28)	ND
182 giorni dopo il richiamo						
Beta	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 (941,50; 1 820,86)	0,56 (0,37; 0,85)	771,85	1 337,38 (999,37; 1 789,72)	0,58 (0,40; 0,83)

				(534,93; 1 113,71)		
Omicron 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)
Omicron BA.4/5	ND	1 836,26 (1 373,92; 2 454,19)	ND	ND	1 604,42 (1 179,06; 2 183,22)	ND

N: Numero di partecipanti con dati disponibili per l'endpoint di pertinenza
Abbreviazioni: GMT = media geometrica del titolo; CI: intervalli di confidenza; ND: non determinato

HIPRA-HH-5
Questo studio è una sperimentazione clinica di fase 3, multicentrica, in aperto, a braccio singolo, attualmente in corso per valutare la sicurezza e l'immunogenicità di una vaccinazione di richiamo con BIMERVAX per la prevenzione di COVID-19 in soggetti vaccinati con diversi programmi di vaccinazione primaria, con o senza precedente positività a COVID-19 non severa. BIMERVAX è stato somministrato almeno 91 giorni dopo l'ultima dose o almeno 30 giorni dopo essere risultati positivi a COVID-19. Questa sperimentazione clinica di fase 3 ha escluso i soggetti in gravidanza e i soggetti immunocompromessi o che avevano ricevuto immunosoppressori entro 12 settimane. Ai soggetti era stato inoltre richiesto un intervallo minimo di 3 mesi dopo la somministrazione di qualsiasi immunoterapia (anticorpi monoclonali, plasma) prima dello studio.

La relazione ad interim include i dati di un totale di 2 646 soggetti vaccinati con BIMERVAX come dose di richiamo in soggetti sani (di almeno 16 anni di età) precedentemente vaccinati con diversi vaccini anti-COVID-19 (vaccini anti-COVID-19 a mRNA: tozinameran ed elasomeran, e vaccini anti-COVID-19 a vettore adenovirale (vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante]) e vaccino anti-COVID-19 (Ad26.COV2-S [ricombinante]). Di questi, 230 soggetti (8%) sono stati inclusi nella popolazione di immunogenicità. Nell'analisi di immunogenicità, la popolazione del gruppo del vaccino COVID-19 a mRNA (tozinameran)/COVID-19 a mRNA (tozinameran) era costituita da tutti i soggetti di età compresa tra 16 e 17 anni.

Complessivamente, l'età mediana era di 34,4 anni (intervallo: 16–85 anni di età). I soggetti erano equilibrati rispetto ai generi: il 52,49% di sesso maschile e il 47,47% di sesso femminile.

L'immunogenicità è stata misurata con saggio di neutralizzazione mediante pseudovirioni (*pseudovirion-based neutralisation assay,* PBNA) contro il ceppo SARS-CoV-2 (D614G) e contro Beta, Delta e Omicron BA.1. I dati su GMT (titolo della media geometrica: ID_{50}) al basale (prima della somministrazione della dose di richiamo) e al Giorno 14 (2 settimane dopo la somministrazione della dose di richiamo) sono descritti nella tabella di seguito.

Tabella 5: Titoli medi geometrici (GMT) degli anticorpi neutralizzanti al giorno 14 dopo il richiamo con BIMERVAX in soggetti di età pari o superiore a 16 anni secondo le analisi per protocollo

	Ciclo primario di immunizzazione con mRNA (tozinameran) 16-17 anni N=11		Ciclo primario di immunizzazione con adenovirus (ChAdOx1-S ricombinante) ≥ 18 anni N=40		Ciclo primario di immunizzazione con mRNA (elasomeran) ≥ 18 anni N=171	
	GMT	IC al 95%	GMT	IC al 95%	GMT	IC al 95%
Pre-richiamo						
Ceppo D614G	720,10	356,96; 1 452,64	288,58	194,56; 428,02	657,49	499,52; 865,43
Beta	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
Omicron BA.1	257,99	99,98; 665,71	159,34	94,02; 270,05	221,62	155,51; 315,84
14 giorni dopo il richiamo						
Ceppo D614G	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
Beta	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
Omicron 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: numero di partecipanti con dati disponibili per l'endpoint di pertinenza
Abbreviazioni: GMT = media geometrica del titolo; IC: intervalli di confidenza

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni
L'immunogenicità di BIMERVAX nei soggetti di età compresa tra 12 e 17 anni è stata valutata nella sperimentazione clinica multicentrica di fase 2b in corso (studio HIPRA-HH-3).

HIPRA-HH-3
Lo studio consiste in una sperimentazione clinica di non inferiorità di fase 2b, in aperto, non controllata, a braccio singolo, multicentrica per valutare la sicurezza e l'immunogenicità di una vaccinazione di richiamo con BIMERVAX in adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni. BIMERVAX è stato somministrato almeno 6 mesi dopo l'ultima dose della ciclo primario. Lo studio HIPRA-HH-3 ha escluso adolescenti in gravidanza e adolescenti immunocompromessi o che hanno ricevuto immunosoppressori entro 90 giorni. I partecipanti con anamnesi nota di infezione da SARS-CoV-2 sono stati esclusi dall'analisi di immunogenicità.

Al momento dell'analisi ad interim, un totale di 240 partecipanti adolescenti è stato vaccinato con una dose di richiamo di BIMERVAX. Tra questi, 88 soggetti erano idonei per l'analisi di immunogenicità. L'analisi di immunogenicità primaria, misurata mediante saggio di neutralizzazione con pseudovirioni (PBNA), ha confrontato i titoli medi geometrici (GMT) degli anticorpi neutralizzanti contro l'Omicron BA.1 con quelli osservati nei partecipanti giovani adulti (di età compresa tra 18 e 25 anni) formando lo studio cardine di fase 2b negli adulti (HIPRA-HH-2) al basale e al Giorno 14 (2 settimane dopo la somministrazione della dose di richiamo). Entrambi i gruppi di partecipanti inclusi nell'analisi non presentavano alcuna precedente anamnesi medica documentata di infezione da SARS-CoV-2.

Titoli dell' anticorpo neutralizzante contro Omicron BA.1 al basale (prima della somministrazione della dose di richiamo) e al Giorno 14 dopo la vaccinazione sono forniti nella tabella seguente.

Tabella 6: Titoli dell'anticorpo neutralizzante contro Omicron BA.1 a 14 giorni post-richiamo con BIMERVAX in adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni (popolazione di immunogenicità)

	Statistiche	Adolescenti (12-15 anni) (N = 61)	Adolescenti (16-17 anni) (N = 27)	Totale (12-17 anni) N = (88)
Basale	**Media geometrica**	1 240,77	1 457,30	1 303,54
	IC al 95%	894,78; 1 720,55	984,9; 2 156,3	1 016,05; 1 672,39
Giorno 14	**Media geometrica**	22 970,81	26 792,00	24 081,34
	IC al 95%	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
	IC al 95%	13,28; 25,81	13,15; 25,71	14,41; 23,69
	Variazione ≥4 volte rispetto al basale, n (%)	54 (88,5)	27 (100)	81 (92)
	IC al 95%	77,8; 95,3	87,2; 100	84,3; 96,7

N: numero di partecipanti con dati disponibili per l'endpoint di pertinenza
Abbreviazioni: GMFR = rischio medio geometrico di incremento; IC: intervalli di confidenza

Popolazione anziana

L'immunogenicità di BIMERVAX XBB.1.16 è stata dimostrata nella popolazione anziana (≥65 anni).

Popolazione immunocompromessa

L'immunogenicità e la sicurezza di una dose di richiamo di BIMERVAX sono state valutate in una sperimentazione clinica di fase 2b/3, in aperto, a braccio singolo, multicentrica (HIPRA-HH-4) in adulti con condizioni immunosoppressive preesistenti, comprese le persone che convivono con l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) con conta persistente delle cellule T CD4 <400/mm^3 negli ultimi 6 mesi, trapianto di rene in terapia immunosoppressiva di mantenimento, emodialisi/dialisi peritoneale, deficit primari di anticorpi in terapia sostitutiva con IgG e malattia autoimmune in trattamento con rituximab/ocrelizumab. La dose di richiamo di BIMERVAX è stata somministrata almeno 91 giorni dopo 3 dosi precedenti di vaccino anti-COVID-19 o dopo 2 dosi più un'anamnesi documentata di COVID-19. I partecipanti con anamnesi di COVID-19 potevano essere inclusi se avevano ricevuto la diagnosi almeno 91 giorni prima dell'arruolamento.

Un totale di 238 soggetti è stato vaccinato con una dose di richiamo di BIMERVAX e sono stati analizzati 228 partecipanti in totale, esclusi quelli risultati positivi per COVID-19 entro 14 giorni dal richiamo. L'età mediana era di 56 anni (intervallo: da 21 a 90 anni).

L'immunogenicità è stata misurata mediante saggio di neutralizzazione basato su pseudovirioni (PBNA) contro il ceppo SARS-CoV-2 (D614G) e contro Beta e Omicron BA.1 e BA.4/5 fino a 12 mesi dopo la dose di richiamo in tutte le condizioni immunosoppressive studiate, ad eccezione dei soggetti che convivono con infezione da HIV confermata, in cui l'immunogenicità è stata misurata mediante saggio di neutralizzazione virale (VNA) contro il ceppo SARS-CoV-2 (D614G) e contro Omicron BA.2. Una dose di richiamo di BIMERVAX ha potenziato la risposta immunitaria umorale in tutte le condizioni immunosoppressive, ad eccezione dei soggetti con malattia autoimmune in terapia con rituximab/ocrelizumab. Tuttavia, non è stato condotto un confronto con i soggetti immunocompetenti per ottenere informazioni sull'entità della potenziale differenza per quanto riguarda le risposte immunitarie. Pertanto, la rilevanza clinica delle risposte immunitarie riportate nei soggetti immunocompromessi non è nota.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con BIMERVAX in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione di COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Genotossicità e cancerogenicità

BIMERVAX XBB.1.16 non è stato valutato per il suo potenziale genotossico o cancerogeno. Non si prevede che i componenti del vaccino abbiano un potenziale genotossico o cancerogeno.

Tossicità riproduttiva

È stato condotto uno studio di tossicità sullo sviluppo e sulla riproduzione in ratti di sesso femminile e maschile prima dell'accoppiamento e durante la gestazione. BIMERVAX è stato somministrato per via intramuscolare (equivalente a una dose umana completa) a femmine di ratto in quattro occasioni, 21 e 14 giorni prima dell'accoppiamento e nei giorni di gestazione 9 e 19. I maschi hanno ricevuto tre somministrazioni, 35, 28 e 6 giorni prima dell'accoppiamento. Non sono stati osservati effetti avversi correlati al vaccino su fertilità, gravidanza/allattamento o sviluppo embrio-fetale e della prole.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fosfato disodico dodecaidrato
Potassio diidrogeno fosfato
Sodio cloruro
Potassio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante: vedere il paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o diluito.

6.3 Periodo di validità

1 anno a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C).
Non congelare.

Tenere i flaconcini nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 mL di emulsione in un flaconcino monodose (vetro di tipo I) chiuso con un tappo elastomerico di tipo I e un sigillo in alluminio dotato di capsula di chiusura rimovibile in plastica.

Ogni flaconcino monodose contiene 1 dose da 0,5 mL.

Confezioni: 5, 10 o 20 flaconcini monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Il vaccino deve essere manipolato da un operatore sanitario che utilizza tecniche asettiche per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Preparazione per l'uso
- Il vaccino è pronto per l'uso ed è fornito in un flaconcino monodose.
- Il vaccino non aperto deve essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e mantenuto nel confezionamento esterno per proteggerlo dalla luce.
- Subito prima dell'uso, rimuovere il flaconcino di vaccino dal confezionamento esterno.

Ispezione del flaconcino
- Ruotare delicatamente il flaconcino prima del prelievo della dose. Non agitare.
- Ogni flaconcino contiene un'emulsione bianca e omogenea.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il vaccino per rilevare la presenza di particolato visibile e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.

Somministrazione del vaccino
- Ogni flaconcino contiene del prodotto in eccesso per garantire che sia possibile estrarre una dose da 0,5 mL ciascuno. Gettare l'eventuale vaccino rimanente nel flaconcino.
- Ogni dose da 0,5 mL è prelevata in ago e siringa sterili per essere somministrata mediante iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide nella parte superiore del braccio.
- Non miscelare il vaccino nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.
- Non mescolare residui di vaccino in eccesso provenienti da più flaconcini.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 marzo 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BIMERVAX LP.8.1 emulsione iniettabile
BIMERVAX LP.8.1 emulsione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino monodose o siringa preriempita che contiene 1 dose da 0,5 mL.

Una dose (0,5 mL) contiene 40 microgrammi di meracovatein, adiuvata con SQBA.

Meracovatein è un omodimero di fusione del dominio legante il recettore (*Receptor Binding Domain*, RBD) della proteina spike (S) ricombinante del virus SARS-CoV-2 (ceppo Omicron LP.8.1 – LP.8.1), prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante utilizzando un vettore di espressione plasmidico in una linea cellulare CHO.

Per ciascuna dose da 0,5 mL l'adiuvante SQBA contiene: squalene (9,75 mg), polisorbato 80 (1,18 mg), trioleato di sorbitano (1,18 mg), sodio citrato (0,66 mg), acido citrico (0,04 mg) e acqua per preparazioni iniettabili.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione iniettabile (iniettabile).
Emulsione omogenea di colore bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BIMERVAX LP.8.1 è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevezione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<u>Posologia</u>

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni
È necessario somministrare una singola dose intramuscolare (0,5 mL) di BIMERVAX LP.8.1 indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19 (vedere paragrafo 5.1).

Per i soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, BIMERVAX LP.8.1 deve essere somministrato almeno 6 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

Soggetti immunocompromessi
A soggetti severamente immunocompromessi possono essere somministrate dosi aggiuntive in conformità con le raccomandazioni ufficiali; vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

Popolazione anziana
Non è richiesto alcun adeguamento della dose nei soggetti anziani di età ≥ 65 anni.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di BIMERVAX LP.8.1 nei bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

BIMERVAX LP.8.1 è solo per somministrazione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.

Non somministrare questo vaccino per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

Non miscelare il vaccino nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.

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

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Ipersensibilità e anafilassi

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

Si raccomanda un'attenta osservazione per almeno 15 minuti dopo il vaccino.

Non deve essere somministrata alcuna ulteriore dose di vaccino a coloro i quali abbiano manifestato anafilassi dopo una precedente dose di BIMERVAX.

Reazioni correlate all'ansia

Reazioni correlate all'ansia, comprese reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress possono verificarsi in associazione alla vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione dell'ago. È importante adottare precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere posticipata nei soggetti affetti da malattia febbrile acuta severa o infezione acuta. La presenza di un'infezione minore e/o febbre bassa non deve ritardare la vaccinazione.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela in soggetti che ricevono una terapia anticoagulante o in quelli affetti da trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione (come l'emofilia), a causa della possibilità di sanguinamento o lividura dopo una somministrazione intramuscolare in tali soggetti.

Soggetti immunocompromessi

Sono disponibili dati limitati sull'immunogenicità e sulla sicurezza del vaccino quando somministrato a soggetti immunocompromessi, compresi quelli che ricevono una terapia immunosoppressiva (vedere paragrafo 5.1). L'efficacia di BIMERVAX LP.8.1 potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota in quanto è ancora in fase di determinazione tramite sperimentazioni cliniche in corso.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

Come con qualsiasi vaccino, la vaccinazione con BIMERVAX LP.8.1 potrebbe non proteggere tutti coloro che ricevono il vaccino.

Eccipienti con effetti noti

Potassio
Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per dose, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

Sodio
Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Polisorbato 80
Questo vaccino contiene 1,18 mg di polisorbato 80 in ogni dose. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La somministrazione concomitante di BIMERVAX LP.8.1 con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi è alcuna esperienza con l'uso di BIMERVAX LP.8.1 nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in relazione a gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di BIMERVAX LP.8.1 durante la gravidanza deve essere presa in considerazione solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi per la madre e il feto.

Allattamento

Non è noto se BIMERVAX LP.8.1 sia escreto nel latte materno.

Non si ritiene che BIMERVAX LP.8.1 possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica a BIMERVAX LP.8.1 di donne che allattano è trascurabile.

Fertilità

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

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

BIMERVAX LP.8.1 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono influire temporaneamente sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

BIMERVAX (ceppi originale, eterodimero B.1.351 e B.1.1.7)

Soggetti di età pari o superiore a 18 anni
Le reazioni avverse più comuni segnalate dopo una dose di richiamo di BIMERVAX in soggetti adulti che hanno ricevuto una ciclo primario con il vaccino anti-COVID-19 a mRNA sono state dolore nel sito di iniezione (82,9%), cefalea (30,9%), stanchezza (31,1%) e mialgia (20,7%). La durata mediana delle reazioni avverse locali e sistemiche è stata di 1-3 giorni. La maggior parte delle reazioni avverse si è manifestata entro 3 giorni dalla vaccinazione ed è stata di severità da lieve a moderata.

Le reazioni avverse più comuni segnalate dopo una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX come quarta dose sono state dolore in sede di iniezione (79,9%), cefalea (25,0%) e stanchezza (25,0%). La durata mediana delle reazioni avverse locali e sistemiche è stata di 1-3 giorni. La maggior parte delle reazioni avverse si è manifestata entro 3 giorni dalla vaccinazione ed è stata di severità da lieve a moderata.

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni
Le reazioni avverse più comuni segnalate dopo una dose di richiamo di BIMERVAX negli adolescenti sono state dolore nel sito di iniezione (77,5%), cefalea (28,3%), stanchezza (29,3%) e malessere (22,5%). La durata mediana delle reazioni avverse locali e sistemiche è stata di 1-3 giorni. La maggior parte delle reazioni avverse si è manifestata entro 2 giorni dalla vaccinazione ed è stata di severità da lieve a moderata.

BIMERVAX XBB.1.16 (BIMERVAX adattato per Omicron XBB.1.16)

La sicurezza di BIMERVAX XBB.1.16 è dedotta dai dati di sicurezza del vaccino BIMERVAX (originale, eterodimero ceppi B.1.351 e B.1.1.7) e dai dati di sicurezza provenienti dalla sperimentazione clinica del vaccino adattato BIMERVAX XBB.1.16.

Il profilo di sicurezza complessivo per la dose di richiamo di BIMERVAX XBB.1.16 era simile a quello osservato dopo la dose di richiamo di BIMERVAX (originale, eterodimero ceppi B.1.351 e B.1.1.7). Le reazioni avverse più comuni segnalate sono state dolore in sede di iniezione (68,11%), cefalea (23,42%), stanchezza (19,60%) e mialgia (13,62%). La maggior parte delle reazioni avverse è stata di severità da lieve a moderata. Non sono state identificate nuove reazioni avverse per la dose di richiamo di BIMERVAX XBB.1.16.

BIMERVAX LP.8.1 (Omicron LP.8.1- BIMERVAX adattato)

La sicurezza di BIMERVAX LP.8.1 è dedotta dai dati di sicurezza del vaccino BIMERVAX (originale, ceppi eterodimeri B.1.351 e B.1.1.7) e del vaccino BIMERVAX adattato-Omicron XBB.1.16.

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza illustrato di seguito si basa sui dati di sicurezza aggregati generati nell'ambito di due sperimentazioni cliniche di fase 2b e di fase 3 su un totale di 3 156 soggetti di età pari o superiore a 18 anni che hanno ricevuto una dose di richiamo di BIMERVAX a distanza di almeno 3 mesi da un precedente vaccino anti-COVID-19. La durata mediana del follow-up di sicurezza è stata di 12 mesi per il 99,4% dei soggetti e di 6 mesi per lo 0,6% dei soggetti.

La sicurezza di una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX come quarta dose è stata valutata in 288 soggetti, di età pari o superiore a 18 anni, che avevano completato 3 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA tozinameran o 2 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA tozinameran e 1 dose di BIMERVAX e hanno ricevuto una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX tra 6 e 12 mesi dopo la terza dose precedente

La sicurezza di una dose di richiamo di BIMERVAX in adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni si basa sui dati di sicurezza dello studio clinico di fase 3 e dello studio clinico di fase 2b in corso. Un totale di 276 partecipanti, con e senza anamnesi medica di precedente infezione da SARS-CoV-2, ha ricevuto una dose di richiamo di BIMERVAX almeno 3 mesi dopo l'ultima dose della ciclo primario.

La sicurezza di una dose di richiamo di BIMERVAX XBB.1.16 è stata valutata in una sperimentazione clinica di fase 2b/3 in corso, su soggetti di età pari o superiore a 18 anni completamente vaccinati con un vaccino a mRNA contro COVID-19 almeno 6 mesi prima di ricevere una dose di richiamo con BIMERVAX XBB.1.16. Da questo studio sono disponibili dati di sicurezza per 602 soggetti che hanno ricevuto una dose di richiamo di BIMERVAX XBB.1.16 con una durata mediana del follow-up di 6 mesi.

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito in base alle seguenti categorie di frequenza: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1 000, <1/100), raro (≥1/10 000, <1/1 000), molto raro (<1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici su BIMERVAX in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico		Linfoadenopatia[a]			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		Capogiro Sonnolenza	Parestesia Ipoestesia	
Patologie cardiache					Pericardite[c]
Patologie gastrointestinali		Diarrea Vomito Nausea		Odinofagia Dolore addominale[b]	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Prurito	Orticaria Sudorazione fredda Eruzione cutanea Eritema	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia		Artralgia		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione Stanchezza	Tumefazione in sede di iniezione Eritema in sede di iniezione Indurimento in sede di iniezione Piressia Dolore ascellare	Astenia Brividi Malessere Prurito in sede di iniezione	Lividura in sede di iniezione Ipersensibilità in sede di iniezione	

[a] Questo termine includeva anche gli eventi segnalati come linfoadenite
[b] Questo termine includeva anche gli eventi segnalati come dolore addominale superiore e inferiore
[c] Sulla base di un singolo evento durante gli studi clinici

Popolazione pediatrica

Indurimento in sede di iniezione, malessere, dolore ascellare e artralgia si sono verificati con frequenza più elevata negli adolescenti rispetto agli adulti, con frequenza molto comune negli adolescenti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, si raccomanda il monitoraggio delle funzioni vitali e un possibile trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini Covid-19, codice ATC: J07BN04

Meccanismo d'azione

BIMERVAX è un vaccino a base di proteine ricombinanti il cui principio attivo (antigene) è il dimero di fusione del dominio legante il recettore (RBD) della proteina spike (S) ricombinante del virus SARS-CoV-2. Dopo la somministrazione, viene generata una risposta immunitaria, a livello sia umorale che cellulare, contro l'antigene RBD di SARS-CoV-2. Gli anticorpi neutralizzanti contro il dominio RBD di SARS-CoV-2 impediscono il legame di RBD al suo target cellulare ACE2, bloccando così la fusione di membrana e l'infezione virale. Inoltre, BIMERVAX induce una risposta immunitaria delle cellule T antigene-specifiche, che può contribuire alla protezione contro COVID-19.

Efficacia

L'efficacia di BIMERVAX e BIMERVAX XBB.1.16 è stata dedotta mediante immunobridging della risposta immunitaria a un vaccino anti-COVID-19 autorizzato, per il quale è stata stabilita l'efficacia. L'efficacia di BIMERVAX LP.8.1 è dedotta dai dati di immunogenicità dei precedenti vaccini BIMERVAX.

Immunogenicità

BIMERVAX XBB.1.16 (BIMERVAX adattato per Omicron XBB.1.16)

L'immunogenicità di damlecovatein è stata valutata nello studio HIPRA-HH-14, una sperimentazione clinica di non inferiorità di fase 2b/3, in doppio cieco, randomizzata, multicentrica, con controllo attivo, volta a valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'immunogenicità di una vaccinazione di richiamo con damlecovatein rispetto al vaccino a mRNA anti-COVID-19 (raxtozinameran) adattato, in soggetti adulti completamente vaccinati contro COVID-19 con un vaccino a mRNA almeno 6 mesi prima dell'arruolamento.

Questa sperimentazione clinica di fase 2b/3 ha escluso i soggetti in gravidanza, immunocompromessi o che avevano ricevuto immunosoppressori entro 90 giorni, che avevano ricevuto qualsiasi precedente vaccino adattato per Omicron XBB e le persone con infezione da COVID-19 diagnosticata nei 6 mesi precedenti. Ai partecipanti era stato inoltre richiesto un intervallo minimo di 3 mesi dalla somministrazione di qualsiasi immunoterapia (anticorpi monoclonali, plasma) prima dello studio.

Alla data di cut-off dell'analisi ad interim, era stato vaccinato un totale di 800 persone. Nell'analisi di immunogenicità sono stati inclusi in totale 599 soggetti (406 soggetti vaccinati con damlecovatein e 193 soggetti vaccinati con il vaccino a mRNA anti-COVID-19 [raxtozinameran]). I partecipanti sono stati stratificati prima della randomizzazione per gruppo di età e per numero di dosi precedentemente ricevute (3 o ≥4 dosi). L'età mediana era di 45 anni (intervallo: 18-88 anni), con intervalli di età simili in entrambi i bracci di vaccinazione, comprendenti il 13,6% e l'11,7% di soggetti di età pari o superiore a 60 anni, rispettivamente, nel gruppo damlecovatein e nel gruppo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (raxtozinameran). La maggior parte dei soggetti aveva ricevuto 3 (66,9%) o 4 (33,0%) dosi precedenti di vaccino a mRNA anti-COVID-19.

L'immunogenicità di una dose di richiamo di damlecovatein si è basata su una valutazione della media geometrica dei titoli (Geometric Mean Titres, GMT) di anticorpi neutralizzanti, misurata mediante un saggio di neutralizzazione a base di pseudovirioni (Pseudovirion-Based Neutralisation Assay, PBNA), contro SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.16 (endpoint primario di efficacia) e Omicron XBB.1.5, e anticorpi leganti, al basale e al Giorno 14. Il rapporto GMT è il risultato tra i valori GMT (ID_{50}) di vaccino a mRNA anti-COVID-19/ damlecovatein. La non inferiorità di damlecovatein rispetto al vaccino a mRNA anti-COVID-19 (raxtozinameran) è stabilita se il limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95% del rapporto GMT è <1,5. La superiorità di damlecovatein rispetto al vaccino a mRNA anti-COVID-19 (raxtozinameran) è stabilita se il limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95% del rapporto GMT è <1,0 (vedere la Tabella, colonna del rapporto GMT). La superiorità di BIMERVAX XBB.1.16 è stata raggiunta per tutte le varianti esaminate.

Tabella 2: Rapporto GMT post-richiamo per BIMERVAX XBB.1.16 (damlecovatein) rispetto al vaccino a mRNA anti-COVID-19 (raxtozinameran) con titoli neutralizzanti (PBNA) contro SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.16 e XBB.1.5, al basale e al Giorno 14 post-dose di richiamo

	BIMERVAX XBB.1.16 (damlecovatein) N=406		**Vaccino anti-COVID-19 mRNA (raxtozinameran) N=193**		**Vaccino anti-COVID-19 mRNA (raxtozinameran) / BIMERVAX XBB.1.16**
	GMT	IC al 95%	GMT	IC al 95%	Rapporto GMT; (IC al 95%)
Basale					
Omicron XBB.1.16	152,46	134,72 – 172,54	161,57	136,40 – 191,37	1,06 (0,87 – 1,29)
Omicron XBB.1.5	151,93	134,89 – 171,13	167,89	142,04 – 198,44	1,11 (0,90 – 1,35)
14 giorni dopo il richiamo					
Omicron 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)

Omicron 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: numero di partecipanti nella popolazione da protocollo
Abbreviazioni: GMT = media geometrica del titolo; IC: intervalli di confidenza; PBNA = saggio di neutralizzazione mediante pseudovirioni

BIMERVAX (ceppi originale, eterodimero B.1.351 e B.1.1.7)

Soggetti di età pari o superiore a 16 anni
L'immunogenicità di BIMERVAX è stata valutata in una sperimentazione clinica registrativa multicentrica di fase 2b (Studio HIPRA-HH-2) e in una sperimentazione clinica multicentrica di fase 3 (Studio HIPRA-HH-5).

HIPRA-HH-2
Lo studio HIPRA-HH-2 è una sperimentazione clinica di non inferiorità di fase 2b, in doppio cieco, randomizzata, con controllo attivo, multicentrica, per valutare l'immunogenicità e la sicurezza di una vaccinazione di richiamo con BIMERVAX rispetto al vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran), in adulti completamente vaccinati contro COVID-19 con un vaccino a mRNA almeno 6 mesi prima dell'arruolamento. Questa sperimentazione clinica di fase 2b ha escluso soggetti in gravidanza, soggetti immunocompromessi o che avevano ricevuto immunosoppressori entro 12 settimane, nonché soggetti con precedente COVID-19. Ai soggetti era stato inoltre richiesto un intervallo minimo di 3 mesi dopo la somministrazione di qualsiasi immunoterapia (anticorpi monoclonali, plasma) prima dello studio.

In totale sono stati vaccinati 765 soggetti; 513 soggetti hanno ricevuto BIMERVAX e 252 soggetti hanno ricevuto il vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran). Sono stati analizzati 751 soggetti in totale (504 soggetti con BIMERVAX e 247 soggetti con vaccino anti-COVID-19 a mRNA), escludendo quelli risultati positivi a COVID-19 entro 14 giorni dal richiamo. La randomizzazione era stratificata per fascia di età (18–64 anni rispetto a ≥ 65 anni). L'età mediana era di 42 anni (intervallo: 19-76 anni), con intervalli di età simili in entrambi i bracci di vaccino, inclusi il 7,4% e il 7,1% di soggetti di età pari o superiore a 65 anni rispettivamente nei gruppi BIMERVAX e vaccino anti-COVID-19 a mRNA.

L'immunogenicità di una dose di richiamo di BIMERVAX si basava su una valutazione dei titoli medi geometrici (*Geometric Mean Titres*, GMT) degli anticorpi neutralizzanti, misurata mediante un saggio di neutralizzazione mediante pseudovirioni (*Pseudovirion-Based Neutralisation Assay,* PBNA) contro il ceppo SARS-CoV-2 (D614G), varianti Beta, Delta e Omicron BA.1. Il rapporto GMT è il risultato tra i valori GMT (ID_{50}) del vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) e quelli di BIMERVAX. La non inferiorità di BIMERVAX al vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) è stabilita se il limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC) bilaterale al 95% del rapporto GMT è < 1,4. La superiorità di BIMERVAX al vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) è stabilita se il limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95% del rapporto GMT vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran)/BIMERVAX è < 1,0 (vedere Tabella 3, colonna Rapporto GMT).

Tabella 3: Rapporto GMT dopo la dose di richiamo per BIMERVAX rispetto al vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) con titoli di neutralizzazione (PBNA) contro SARS-CoV-2 (ceppo D614G), Beta, Delta e Omicron BA.1 nei giorni 14, 28, 98 e 182 dopo la dose di richiamo (per la popolazione del protocollo)

	BIMERVAX N=504		Vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) N=247		Vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) / BIMERVAX
	GMT	IC al 95%	GMT	IC al 95%	Rapporto GMT; (IC al 95%)
14 giorni dopo il richiamo					
Ceppo D614G	1 949,44	1 696,03; 2 240,72	3 302,34	2 793,60; 3 903,73	1,69 (1,44; 2,00)
Beta	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)
Omicron 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)
28 giorni dopo il richiamo					
Ceppo D614G	2 241,24	1 949,80; 2 576,24	2 947,35	2 494,84; 3 481,94	1,32 (1,12; 1,55)
Beta	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)
Omicron BA.1	1 516,12	1 322,89; 1 737,58	987,53	833,05; 1 170,66	0,65 (0,54; 0,78)
98 giorni dopo il richiamo ((N: BIMERVAX: 78; N: tozinameran: 42 come da sottogruppo del protocollo)					
Ceppo D614G	1 193,17	931,14; 1 528,94;	1 054,61	761,88; 1 459,83	0,88 (0,60; 1,30)
Beta	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)
Omicron BA.1	668,25	514,73; 867,56	400,71	283,27; 566,83	0,60 (0,40; 0,91)
182 giorni dopo il richiamo					
Ceppo D614G	1 213,44	1 055,38; 1 395,17	752,09	636,46; 888,74	0,62 (0,53; 0,73)
Beta	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; 2627,72	1 256,46	1 068,85; 1 477,02	0,54 (0,46; 0,65)
Omicron BA.1	882,67	769,93; 1011,91	667,30	562,74; 791,28	0,76 (0,63; 0,91)

N: numero di partecipanti nella popolazione da protocollo
Abbreviazioni: GMT = media geometrica del titolo; IC: intervalli di confidenza; PBNA = saggio di neutralizzazione mediante pseudovirioni

L'immunogenicità di una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX è stata valutata su un totale di 288 soggetti di età pari o superiore a 18 anni. I soggetti avevano precedentemente completato una serie di 2 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) e una dose di BIMERVAX (Coorte 1) o 3 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) (Coorte 2) e hanno ricevuto una dose di richiamo aggiuntiva con BIMERVAX tra 6 e 12 mesi dopo la dose precedente. Di questi, 190 soggetti sono stati analizzati nella popolazione di efficacia (80 soggetti nella Coorte 1 e 110 soggetti nella Coorte 2). L'età mediana era di 49 anni (intervallo: 20-82 anni), con intervalli di età simili in entrambe le Coorti, inclusi l'11,5% di soggetti di età pari o superiore a 65 anni.

L'immunogenicità di una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX si basava su una valutazione dei titoli medi geometrici (*Geometric Mean Titres*, GMT) degli anticorpi neutralizzanti, misurata con un saggio di neutralizzazione mediante pseudovirioni (*Pseudovirion-Based Neutralisation Assay,* PBNA) contro le varianti Beta, Delta, Omicron BA.1 e Omicron BA.4/5. Il rapporto GMT è il risultato tra i valori GMT (ID_{50}) di 3 dosi del vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran)/una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX somministrata dopo 3 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) o somministrata dopo 2 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) e una dose di BIMERVAX. La superiorità della dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX è stabilita se il limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC) bilaterale al 95% del rapporto GMT è < 1 (vedere Tabella 4, colonna Rapporto GMT).

Tabella 4: Livelli di anticorpi neutralizzanti (PBNA) e Rapporto GMT dopo una dose di richiamo aggiuntiva con BIMERVAX, somministrata dopo una ciclo primario con vaccino anti-COVID-19 a mRNA e una dose di richiamo di BIMERVAX (coorte 1) o dopo una ciclo primario con vaccino anti-COVID-19 a mRNA e una dose di richiamo di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (coorte 2), contro Beta, Delta, Omicron BA.1 e Omicron BA.4/5 nei giorni 14, 98 e 182 dopo la dose di richiamo (per la popolazione del protocollo)

	Coorte 1 **2 dosi COVID-19 mRNA+2 dosi di BIMERVAX**			**Coorte 2** **3 dosi COVID-19 mRNA+1 dose di BIMERVAX**		
	Post-dose 3 **GMT** **(IC al 95%)** **N=38**	**Post-dose 4** **GMT** **(IC al 95%)** **N=80**	**Rapporto GMT (IC al 95%)**	**Post-dose 3** **GMT** **(IC al 95%)** **N=38**	**Post-dose 4** **GMT** **(IC al 95%)** **N=110**	**Rapporto GMT (IC al 95%)**
14 giorni dopo il richiamo						
Beta	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)
Omicron 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)
Omicron 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)
98 giorni dopo il richiamo						
Beta	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)
Omicron 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)
Omicron BA.4/5	ND	1 886,95 (1 418,08; 2 510,85)	ND	ND	1 574,26 (1 156,85; 2 142,28)	ND
182 giorni dopo il richiamo						
Beta	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 (941,50; 1 820,86)	0,56 (0,37; 0,85)	771,85	1 337,38 (999,37; 1 789,72)	0,58 (0,40; 0,83)

				(534,93; 1 113,71)		
Omicron 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)
Omicron BA.4/5	ND	1 836,26 (1 373,92; 2 454,19)	ND	ND	1 604,42 (1 179,06; 2 183,22)	ND

N: Numero di partecipanti con dati disponibili per l'endpoint di pertinenza
Abbreviazioni: GMT = media geometrica del titolo; CI: intervalli di confidenza; ND: non determinato

HIPRA-HH-5
Questo studio è una sperimentazione clinica di fase 3, multicentrica, in aperto, a braccio singolo, attualmente in corso per valutare la sicurezza e l'immunogenicità di una vaccinazione di richiamo con BIMERVAX per la prevenzione di COVID-19 in soggetti vaccinati con diversi programmi di vaccinazione primaria, con o senza precedente positività a COVID-19 non severa. BIMERVAX è stato somministrato almeno 91 giorni dopo l'ultima dose o almeno 30 giorni dopo essere risultati positivi a COVID-19. Questa sperimentazione clinica di fase 3 ha escluso i soggetti in gravidanza e i soggetti immunocompromessi o che avevano ricevuto immunosoppressori entro 12 settimane. Ai soggetti era stato inoltre richiesto un intervallo minimo di 3 mesi dopo la somministrazione di qualsiasi immunoterapia (anticorpi monoclonali, plasma) prima dello studio.

La relazione ad interim include i dati di un totale di 2 646 soggetti vaccinati con BIMERVAX come dose di richiamo in soggetti sani (di almeno 16 anni di età) precedentemente vaccinati con diversi vaccini anti-COVID-19 (vaccini anti-COVID-19 a mRNA: tozinameran ed elasomeran, e vaccini anti-COVID-19 a vettore adenovirale (vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante]) e vaccino anti-COVID-19 (Ad26.COV2-S [ricombinante]). Di questi, 230 soggetti (8%) sono stati inclusi nella popolazione di immunogenicità. Nell'analisi di immunogenicità, la popolazione del gruppo del vaccino COVID-19 a mRNA (tozinameran)/COVID-19 a mRNA (tozinameran) era costituita da tutti i soggetti di età compresa tra 16 e 17 anni.

Complessivamente, l'età mediana era di 34,4 anni (intervallo: 16–85 anni di età). I soggetti erano equilibrati rispetto ai generi: il 52,49% di sesso maschile e il 47,47% di sesso femminile.

L'immunogenicità è stata misurata con saggio di neutralizzazione mediante pseudovirioni (*pseudovirion-based neutralisation assay,* PBNA) contro il ceppo SARS-CoV-2 (D614G) e contro Beta, Delta e Omicron BA.1. I dati su GMT (titolo della media geometrica: ID_{50}) al basale (prima della somministrazione della dose di richiamo) e al Giorno 14 (2 settimane dopo la somministrazione della dose di richiamo) sono descritti nella tabella di seguito.

Tabella 5: Titoli medi geometrici (GMT) degli anticorpi neutralizzanti al giorno 14 dopo il richiamo con BIMERVAX in soggetti di età pari o superiore a 16 anni secondo le analisi per protocollo

	Ciclo primario di immunizzazione con mRNA (tozinameran) 16-17 anni N=11		Ciclo primario di immunizzazione con adenovirus (ChAdOx1-S ricombinante) ≥ 18 anni N=40		Ciclo primario di immunizzazione con mRNA (elasomeran) ≥ 18 anni N=171	
	GMT	IC al 95%	GMT	IC al 95%	GMT	IC al 95%
Pre-richiamo						
Ceppo D614G	720,10	356,96; 1 452,64	288,58	194,56; 428,02	657,49	499,52; 865,43
Beta	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
Omicron BA.1	257,99	99,98; 665,71	159,34	94,02; 270,05	221,62	155,51; 315,84
14 giorni dopo il richiamo						
Ceppo D614G	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
Beta	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
Omicron 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: numero di partecipanti con dati disponibili per l'endpoint di pertinenza
Abbreviazioni: GMT = media geometrica del titolo; IC: intervalli di confidenza

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni
L'immunogenicità di BIMERVAX nei soggetti di età compresa tra 12 e 17 anni è stata valutata nello studio clinico multicentrico di fase 2b in corso (studio HIPRA-HH-3).

HIPRA-HH-3
Lo studio consiste in uno studio clinico di non inferiorità di fase 2b, in aperto, non controllato, a braccio singolo, multicentrico per valutare la sicurezza e l'immunogenicità di una vaccinazione di richiamo con BIMERVAX in adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni. BIMERVAX è stato somministrato almeno 6 mesi dopo l'ultima dose della ciclo primario. Lo studio HIPRA-HH-3 ha escluso adolescenti in gravidanza e adolescenti immunocompromessi o che avevano ricevuto immunosoppressori nei precedenti 90 giorni. I partecipanti con anamnesi nota di infezione da SARS-CoV-2 sono stati esclusi dall'analisi di immunogenicità.

Al momento dell'analisi ad interim, un totale di 240 partecipanti adolescenti è stato vaccinato con una dose di richiamo di BIMERVAX. Tra questi, 88 soggetti erano idonei per l'analisi di immunogenicità. L'analisi di immunogenicità primaria, misurata mediante saggio di neutralizzazione con pseudovirioni (PBNA), ha confrontato i titoli medi geometrici (GMT) degli anticorpi neutralizzanti contro Omicron BA.1 con quelli osservati nei partecipanti giovani adulti (di età compresa tra 18 e 25 anni) dello studio pivotal di fase 2b negli adulti (HIPRA-HH-2) al basale e al Giorno 14 (2 settimane dopo la somministrazione della dose di richiamo). Entrambi i gruppi di partecipanti inclusi nell'analisi non presentavano alcuna precedente anamnesi medica documentata di infezione da SARS-CoV-2.

I dati sui titoli dell'anticorpo neutralizzante contro Omicron BA.1 al basale (prima della somministrazione della dose di richiamo) e al Giorno 14 dopo la vaccinazione sono forniti nella tabella seguente.

Tabella 6: Titoli dell'anticorpo neutralizzante contro Omicron BA.1 a 14 giorni post-richiamo con BIMERVAX in adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni (popolazione di immunogenicità)

	Statistiche	Adolescenti (12-15 anni) (N = 61)	Adolescenti (16-17 anni) (N = 27)	Totale (12-17 anni) N = (88)
Basale	**Media geometrica**	1 240,77	1 457,30	1 303,54
	IC al 95%	894,78; 1 720,55	984,9; 2 156,3	1 016,05; 1 672,39
Giorno 14	**Media geometrica**	22 970,81	26 792,00	2 4081,34
	IC al 95%	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
	IC al 95%	13,28; 25,81	13,15; 25,71	14,41; 23,69
	Variazione ≥4 volte rispetto al basale, n (%)	54 (88,5)	27 (100)	81 (92)
	IC al 95%	77,8; 95,3	87,2; 100	84,3; 96,7

N: numero di partecipanti con dati disponibili per l'endpoint di pertinenza
Abbreviazioni: GMFR = rischio medio geometrico di incremento; IC: intervalli di confidenza

Popolazione anziana

L'immunogenicità di BIMERVAX è stata dimostrata nella popolazione anziana (≥65 anni).

Popolazione immunocompromessa

L'immunogenicità e la sicurezza di una dose di richiamo di BIMERVAX sono state valutate in una sperimentazione clinica di fase 2b/3, in aperto, a braccio singolo, multicentrica (HIPRA-HH-4) in adulti con condizioni immunosoppressive preesistenti, comprese le persone che convivono con l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) con conta persistente delle cellule T CD4 <400/mm^3 negli ultimi 6 mesi, trapianto di rene in terapia immunosoppressiva di mantenimento, emodialisi/dialisi peritoneale, deficit primari di anticorpi in terapia sostitutiva con IgG e malattia autoimmune in trattamento con rituximab/ocrelizumab. La dose di richiamo di BIMERVAX è stata somministrata almeno 91 giorni dopo 3 dosi precedenti di vaccino anti-COVID-19 o dopo 2 dosi più un'anamnesi documentata di COVID-19. I partecipanti con anamnesi di COVID-19 potevano essere inclusi se avevano ricevuto la diagnosi almeno 91 giorni prima dell'arruolamento.

Un totale di 238 soggetti è stato vaccinato con una dose di richiamo di BIMERVAX e sono stati analizzati 228 partecipanti in totale, esclusi quelli risultati positivi per COVID-19 entro 14 giorni dal richiamo. L'età mediana era di 56 anni (intervallo: da 21 a 90 anni).

L'immunogenicità è stata misurata mediante saggio di neutralizzazione basato su pseudovirioni (PBNA) contro il ceppo SARS-CoV-2 (D614G) e contro Beta e Omicron BA.1 e BA.4/5 fino a 12 mesi dopo la dose di richiamo in tutte le condizioni immunosoppressive studiate, ad eccezione dei soggetti che convivono con infezione da HIV confermata, in cui l'immunogenicità è stata misurata mediante saggio di neutralizzazione virale (VNA) contro il ceppo SARS-CoV-2 (D614G) e contro Omicron BA.2. Una dose di richiamo di BIMERVAX ha potenziato la risposta immunitaria umorale in tutte le condizioni immunosoppressive, ad eccezione dei soggetti con malattia autoimmune in terapia con rituximab/ocrelizumab. Tuttavia, non è stato condotto un confronto con i soggetti immunocompetenti per ottenere informazioni sull'entità della potenziale differenza per quanto riguarda le risposte immunitarie. Pertanto, la rilevanza clinica delle risposte immunitarie riportate nei soggetti immunocompromessi non è nota.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con BIMERVAX in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione di COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Genotossicità e cancerogenicità

BIMERVAX LP.8.1 non è stato valutato per il suo potenziale genotossico o cancerogeno. Non si prevede che i componenti del vaccino abbiano un potenziale genotossico o cancerogeno.

Tossicità riproduttiva

È stato condotto uno studio di tossicità sullo sviluppo e sulla riproduzione in ratti di sesso femminile e maschile prima dell'accoppiamento e durante la gestazione. BIMERVAX è stato somministrato per via intramuscolare (equivalente a una dose umana completa) a femmine di ratto in quattro occasioni, 21 e 14 giorni prima dell'accoppiamento e nei giorni di gestazione 9 e 19. I maschi hanno ricevuto tre somministrazioni, 35, 28 e 6 giorni prima dell'accoppiamento. Non sono stati osservati effetti avversi correlati al vaccino su fertilità, gravidanza/allattamento o sviluppo embrio-fetale e della prole.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fosfato disodico dodecaidrato
Potassio diidrogeno fosfato
Sodio cloruro
Potassio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante: vedere il paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o diluito.

6.3 Periodo di validità

15 mesi a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Prima dell'uso, il vaccino può essere tolto dal frigorifero una sola volta per un periodo massimo di 24 ore a una temperatura non superiore a 25 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C).
Non congelare.

Tenere il medicinale nel confezionamento esterno per proteggerlo dalla luce

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino monodose

0,5 mL di emulsione in un flaconcino monodose (vetro di tipo I) chiuso con un tappo elastomerico di tipo I e un sigillo in alluminio dotato di capsula di chiusura rimovibile in plastica.

Ogni flaconcino monodose contiene 1 dose da 0,5 mL.

Confezioni: 1, 10 o 20 flaconcini monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Siringa preriempita

0,5 mL di emulsione in una siringa preriempita (vetro di tipo I) con tappo a stantuffo (gomma clorobutilica) e cappuccio integrato (gomma di poliisoprene) senza ago.

Ogni siringa preriempita contiene 1 dose da 0,5 mL.

Confezioni: 1 o 10 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Il vaccino deve essere manipolato da un operatore sanitario che utilizza tecniche asettiche per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Istruzioni pertinenti a flaconcini monodose

Preparazione per l'uso
- Il vaccino è pronto per l'uso ed è fornito in un flaconcino monodose.
- Il vaccino non aperto deve essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e mantenuto nel confezionamento esterno per proteggerlo dalla luce.
- Subito prima dell'uso, rimuovere il flaconcino di vaccino dal confezionamento esterno.

Ispezione del flaconcino
- Ruotare delicatamente il flaconcino prima del prelievo della dose. Non agitare.
- Ogni flaconcino contiene un'emulsione bianca e omogenea.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il vaccino per rilevare la presenza di particolato visibile e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.

Somministrazione del vaccino
- Ogni flaconcino contiene del prodotto in eccesso per garantire che sia possibile estrarre una dose da 0,5 mL ciascuno. Gettare l'eventuale vaccino rimanente nel flaconcino.
- Ogni dose da 0,5 mL è prelevata in ago e siringa sterili per essere somministrata mediante iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide nella parte superiore del braccio.
- Non miscelare il vaccino nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.
- Non mescolare residui di vaccino in eccesso provenienti da più flaconcini.

Istruzioni pertinenti a siringhe preriempite

Preparazione per l'uso
- Il vaccino è pronto per l'uso.
- Il vaccino non aperto deve essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e mantenuto nel confezionamento esterno per proteggerlo dalla luce.
- Subito prima dell'uso, rimuovere la siringa preriempita dal confezionamento esterno.

Ispezione della siringa preriempita
- Ruotare delicatamente la siringa preriempita prima del prelievo della dose. Non agitare.
- Prima dell'uso, verificare la tenuta del sistema di chiusura.
- Ogni siringa preriempita contiene un'emulsione bianca e omogenea.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il vaccino per rilevare la presenza di particolato visibile e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.
- Se la siringa preriempita è danneggiata, non somministrare il vaccino.

Somministrazione del vaccino
- Gli aghi non sono inclusi nelle confezioni delle siringhe preriempite.
- Usare un ago sterile per iniezione intramuscolare.
- Tenendo il cappuccio rivolto verso l'alto, rimuoverlo ruotando in senso antiorario fino al suo rilascio. Rimuovere il cappuccio con un movimento lento e costante. Non tirare mentre viene ruotato.
- Fissare l'ago ruotando in senso orario fino a bloccare l'ago sulla siringa.
- Rimuovere il cappuccio dall'ago una volta pronti per la somministrazione.
- Somministrare l'intera dose per via intramuscolare.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/22/1709/008
EU/1/22/1709/009
EU/1/22/1709/010
EU/1/22/1709/011
EU/1/22/1709/012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 marzo 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BIMERVAX XFG.1.1 emulsione iniettabile
BIMERVAX XFG.1.1 emulsione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino monodose o siringa preriempita che contiene 1 dose da 0,5 mL.

Una dose (0,5 mL) contiene 40 microgrammi dell'omodimero di fusione del dominio legante il recettore (Receptor Binding Domain, RBD) della proteina spike (S) ricombinante del virus SARS-CoV-2* (Omicron XFG.1.1 – XFG.1.1), adiuvata con SBQA.

*Prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante utilizzando un vettore di espressione plasmidico in una linea cellulare CHO.

Per ciascuna dose da 0,5 mL l'adiuvante SQBA contiene: squalene (9,75 mg), polisorbato 80 (1,18 mg), trioleato di sorbitano (1,18 mg), sodio citrato (0,66 mg), acido citrico (0,04 mg) e acqua per preparazioni iniettabili.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione iniettabile (iniettabile).
Emulsione omogenea di colore bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BIMERVAX XFG.1.1 è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevezione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni
È necessario somministrare una singola dose intramuscolare (0,5 mL) di BIMERVAX XFG.1.1 indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19 (vedere paragrafo 5.1).

Per i soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, BIMERVAX XFG.1.1 deve essere somministrato almeno 6 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

Soggetti immunocompromessi
A soggetti severamente immunocompromessi possono essere somministrate dosi aggiuntive in conformità con le raccomandazioni ufficiali; vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

Popolazione anziana
Non è richiesto alcun adeguamento della dose nei soggetti anziani di età ≥ 65 anni.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di BIMERVAX XFG.1.1 nei bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

BIMERVAX XFG.1.1 è solo per somministrazione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.

Non somministrare questo vaccino per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

Non miscelare il vaccino nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.

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

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Ipersensibilità e anafilassi

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

Si raccomanda un'attenta osservazione per almeno 15 minuti dopo il vaccino.

Non deve essere somministrata alcuna ulteriore dose di vaccino a coloro i quali abbiano manifestato anafilassi dopo una precedente dose di BIMERVAX.

Reazioni correlate all'ansia

Reazioni correlate all'ansia, comprese reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress possono verificarsi in associazione alla vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione dell'ago. È importante adottare precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere posticipata nei soggetti affetti da malattia febbrile acuta severa o infezione acuta. La presenza di un'infezione minore e/o febbre bassa non deve ritardare la vaccinazione.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela in soggetti che ricevono una terapia anticoagulante o in quelli affetti da trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione (come l'emofilia), pochè in tali soggetti possono verificarsi sanguinamento o lividura dopo una somministrazione intramuscolare in tali soggetti.

Soggetti immunocompromessi

Sono disponibili dati limitati sull'immunogenicità e sulla sicurezza del vaccino quando somministrato a soggetti immunocompromessi, compresi quelli che ricevono una terapia immunosoppressiva (vedere paragrafo 5.1). L'efficacia di BIMERVAX XFG.1.1 potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota in quanto è ancora in fase di determinazione tramite sperimentazioni cliniche in corso.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

Come con qualsiasi vaccino, la vaccinazione con BIMERVAX XFG.1.1 potrebbe non proteggere tutti coloro che ricevono il vaccino.

Eccipienti con effetti noti

Potassio
Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per dose, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

Sodio
Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Polisorbato 80
Questo vaccino contiene 1,18 mg di polisorbato 80 in ogni dose. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La somministrazione concomitante di BIMERVAX XFG.1.1 con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi è alcuna esperienza con l'uso di BIMERVAX XFG.1.1 nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in relazione a gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di BIMERVAX XFG.1.1 durante la gravidanza deve essere presa in considerazione solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi per la madre e il feto.

Allattamento

Non è noto se BIMERVAX XFG.1.1 sia escreto nel latte materno.

Non si ritiene che BIMERVAX XFG.1.1 possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica a BIMERVAX XFG.1.1 di donne che allattano è trascurabile.

Fertilità

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

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

BIMERVAX XFG.1.1 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono influire temporaneamente sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

BIMERVAX (ceppi originale, eterodimero B.1.351 e B.1.1.7)

Soggetti di età pari o superiore a 18 anni
Le reazioni avverse più comuni segnalate dopo una dose di richiamo di BIMERVAX in soggetti adulti che hanno ricevuto una ciclo primario con il vaccino anti-COVID-19 a mRNA sono state dolore nel sito di iniezione (82,9%), cefalea (30,9%), stanchezza (31,1%) e mialgia (20,7%). La durata mediana delle reazioni avverse locali e sistemiche è stata di 1-3 giorni. La maggior parte delle reazioni avverse si è manifestata entro 3 giorni dalla vaccinazione ed è stata di severità da lieve a moderata.

Le reazioni avverse più comuni segnalate dopo una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX come quarta dose sono state dolore in sede di iniezione (79,9%), cefalea (25,0%) e stanchezza (25,0%). La durata mediana delle reazioni avverse locali e sistemiche è stata di 1-3 giorni. La maggior parte delle reazioni avverse si è manifestata entro 3 giorni dalla vaccinazione ed è stata di severità da lieve a moderata.

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni
Le reazioni avverse più comuni segnalate dopo una dose di richiamo di BIMERVAX negli adolescenti sono state dolore nel sito di iniezione (77,5%), cefalea (28,3%), stanchezza (29,3%) e malessere (22,5%). La durata mediana delle reazioni avverse locali e sistemiche è stata di 1-3 giorni. La maggior parte delle reazioni avverse si è manifestata entro 2 giorni dalla vaccinazione ed è stata di severità da lieve a moderata.

BIMERVAX XBB.1.16 (BIMERVAX adattato per Omicron XBB.1.16)

La sicurezza di BIMERVAX XBB.1.16 è dedotta dai dati di sicurezza del vaccino BIMERVAX (originale, eterodimero ceppi B.1.351 e B.1.1.7) e dai dati di sicurezza provenienti dalla sperimentazione clinica del vaccino adattato BIMERVAX XBB.1.16.

Il profilo di sicurezza complessivo per la dose di richiamo di BIMERVAX XBB.1.16 era simile a quello osservato dopo la dose di richiamo di BIMERVAX (originale, eterodimero ceppi B.1.351 e B.1.1.7). Le reazioni avverse più comuni segnalate sono state dolore in sede di iniezione (68,11%), cefalea (23,42%), stanchezza (19,60%) e mialgia (13,62%). La maggior parte delle reazioni avverse è stata di severità da lieve a moderata. Non sono state identificate nuove reazioni avverse per la dose di richiamo di BIMERVAX XBB.1.16.

BIMERVAX XFG.1.1 (BIMERVAX adattato per Omicron XFG.1.1)

La sicurezza di BIMERVAX XFG.1.1 è dedotta dai dati di sicurezza del vaccino BIMERVAX (originale, eterodimero ceppi B.1.351 e B.1.1.7) e del vaccino BIMERVAX adattato a Omicron XBB.1.16.

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza illustrato di seguito si basa sui dati di sicurezza aggregati generati nell'ambito di due sperimentazioni cliniche di fase 2b e di fase 3 su un totale di 3 156 soggetti di età pari o superiore a 18 anni che hanno ricevuto una dose di richiamo di BIMERVAX a distanza di almeno 3 mesi da un precedente vaccino anti-COVID-19. La durata mediana del follow-up di sicurezza è stata di 12 mesi per il 99,4% dei soggetti e di 6 mesi per lo 0,6% dei soggetti.

La sicurezza di una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX come quarta dose è stata valutata in 288 soggetti, di età pari o superiore a 18 anni, che avevano completato 3 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA tozinameran o 2 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA tozinameran e 1 dose di BIMERVAX e hanno ricevuto una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX tra 6 e 12 mesi dopo la terza dose precedente

La sicurezza di una dose di richiamo di BIMERVAX in adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni si basa sui dati di sicurezza dello studio clinico di fase 3 e dello studio clinico di fase 2b in corso. Un totale di 276 partecipanti, con e senza anamnesi medica di precedente infezione da SARS-CoV-2, ha ricevuto una dose di richiamo di BIMERVAX almeno 3 mesi dopo l'ultima dose della ciclo primario.

La sicurezza di una dose di richiamo di BIMERVAX XBB.1.16 è stata valutata in una sperimentazione clinica di fase 2b/3 in corso, su soggetti di età pari o superiore a 18 anni completamente vaccinati con un vaccino a mRNA contro COVID-19 almeno 6 mesi prima di ricevere una dose di richiamo con BIMERVAX XBB.1.16. Da questo studio sono disponibili dati di sicurezza per 602 soggetti che hanno ricevuto una dose di richiamo di BIMERVAX XBB.1.16 con una durata mediana del follow-up di 6 mesi.

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito in base alle seguenti categorie di frequenza: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1 000, <1/100), raro (≥1/10 000, <1/1 000), molto raro (<1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici su BIMERVAX in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico		Linfoadenopatia[a]			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		Capogiro Sonnolenza	Parestesia Ipoestesia	
Patologie cardiache					Pericardite[c]
Patologie gastrointestinali		Diarrea Vomito Nausea		Odinofagia Dolore addominale[b]	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Prurito	Orticaria Sudorazione fredda Eruzione cutanea	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
				Eritema	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia		Artralgia		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione Stanchezza	Tumefazione in sede di iniezione Eritema in sede di iniezione Indurimento in sede di iniezione Piressia Dolore ascellare	Astenia Brividi Malessere Prurito in sede di iniezione	Lividura in sede di iniezione Ipersensibilità in sede di iniezione	

[a] Questo termine includeva anche gli eventi segnalati come linfoadenite
[b] Questo termine includeva anche gli eventi segnalati come dolore addominale superiore e inferiore
[c] Sulla base di un singolo evento durante gli studi clinici

Popolazione pediatrica

Indurimento in sede di iniezione, malessere, dolore ascellare e artralgia si sono verificati con frequenza più elevata negli adolescenti rispetto agli adulti, con frequenza molto comune negli adolescenti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, si raccomanda il monitoraggio delle funzioni vitali e un possibile trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini Covid-19, codice ATC: J07BN04

Meccanismo d'azione

BIMERVAX è un vaccino a base di proteine ricombinanti il cui principio attivo (antigene) è il dimero di fusione del dominio legante il recettore (RBD) della proteina spike (S) ricombinante del virus SARS-CoV-2. Dopo la somministrazione, viene generata una risposta immunitaria, a livello sia umorale che cellulare, contro l'antigene RBD di SARS-CoV-2. Gli anticorpi neutralizzanti contro il dominio RBD di SARS-CoV-2 impediscono il legame di RBD al suo target cellulare ACE2, bloccando così la fusione di membrana e l'infezione virale. Inoltre, BIMERVAX induce una risposta immunitaria delle cellule T antigene-specifiche, che può contribuire alla protezione contro COVID-19.

Efficacia

L'efficacia di BIMERVAX e BIMERVAX XBB.1.16 è stata dedotta mediante immunobridging della risposta immunitaria a un vaccino anti-COVID-19 autorizzato, per il quale è stata stabilita l'efficacia. L'efficacia di BIMERVAX XFG.1.1 è dedotta dai dati di immunogenicità dei precedenti vaccini BIMERVAX.

Immunogenicità

BIMERVAX XBB.1.16 (BIMERVAX adattato per Omicron XBB.1.16)

L'immunogenicità di damlecovatein è stata valutata nello studio HIPRA-HH-14, una sperimentazione clinica di non inferiorità di fase 2b/3, in doppio cieco, randomizzata, multicentrica, con controllo attivo, volta a valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'immunogenicità di una vaccinazione di richiamo con damlecovatein rispetto al vaccino a mRNA anti-COVID-19 (raxtozinameran) adattato, in soggetti adulti completamente vaccinati contro COVID-19 con un vaccino a mRNA almeno 6 mesi prima dell'arruolamento.

Questa sperimentazione clinica di fase 2b/3 ha escluso i soggetti in gravidanza, immunocompromessi o che avevano ricevuto immunosoppressori entro 90 giorni, che avevano ricevuto qualsiasi precedente vaccino adattato per Omicron XBB e le persone con infezione da COVID-19 diagnosticata nei 6 mesi precedenti. Ai partecipanti era stato inoltre richiesto un intervallo minimo di 3 mesi dalla somministrazione di qualsiasi immunoterapia (anticorpi monoclonali, plasma) prima dello studio.

Alla data di cut-off dell'analisi ad interim, era stato vaccinato un totale di 800 persone. Nell'analisi di immunogenicità sono stati inclusi in totale 599 soggetti (406 soggetti vaccinati con damlecovatein e 193 soggetti vaccinati con il vaccino a mRNA anti-COVID-19 [raxtozinameran]). I partecipanti sono stati stratificati prima della randomizzazione per gruppo di età e per numero di dosi precedentemente ricevute (3 o ≥4 dosi). L'età mediana era di 45 anni (intervallo: 18-88 anni), con intervalli di età simili in entrambi i bracci di vaccinazione, comprendenti il 13,6% e l'11,7% di soggetti di età pari o superiore a 60 anni, rispettivamente, nel gruppo damlecovatein e nel gruppo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (raxtozinameran). La maggior parte dei soggetti aveva ricevuto 3 (66,9%) o 4 (33,0%) dosi precedenti di vaccino a mRNA anti-COVID-19.

L'immunogenicità di una dose di richiamo di damlecovatein si è basata su una valutazione della media geometrica dei titoli (Geometric Mean Titres, GMT) di anticorpi neutralizzanti, misurata mediante un saggio di neutralizzazione a base di pseudovirioni (Pseudovirion-Based Neutralisation Assay, PBNA), contro SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.16 (endpoint primario di efficacia) e Omicron XBB.1.5, e anticorpi leganti, al basale e al Giorno 14. Il rapporto GMT è il risultato tra i valori GMT (ID_{50}) di vaccino a mRNA anti-COVID-19 (raxtozinameran) / damlecovatein. La non inferiorità di damlecovatein rispetto al vaccino a mRNA anti-COVID-19 (raxtozinameran) è stabilita se il limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95% del rapporto GMT è <1,5. La superiorità di damlecovatein rispetto al vaccino a mRNA anti-COVID-19 (raxtozinameran) è stabilita se il limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95% del rapporto GMT è <1,0 (vedere la Tabella, colonna del rapporto GMT). La superiorità di damlecovatein è stata raggiunta per tutte le varianti esaminate.

Tabella 2: Rapporto GMT post-richiamo per BIMERVAX XBB.1.16 (damlecovatein) rispetto al vaccino a mRNA anti-COVID-19 (raxtozinameran) con titoli neutralizzanti (PBNA) contro SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.16 e XBB.1.5, al basale e al Giorno 14 post-dose di richiamo

	BIMERVAX XBB.1.16 (damlecovatein) N=406		**Vaccino anti-COVID-19 mRNA (raxtozinameran) N=193**		**Vaccino anti-COVID-19 mRNA (raxtozinameran) / BIMERVAX XBB.1.16**
	GMT	IC al 95%	GMT	IC al 95%	Rapporto GMT; (IC al 95%)
Basale					
Omicron XBB.1.16	152,46	134,72 – 172,54	161,57	136,40 – 191,37	1,06 (0,87 – 1,29)
Omicron XBB.1.5	151,93	134,89 – 171,13	167,89	142,04 – 198,44	1,11 (0,90 – 1,35)
14 giorni dopo il richiamo					

Omicron 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)
Omicron 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: numero di partecipanti nella popolazione mITT (modified Intention-to-Treat, popolazione "intention-to-treat" modificata)

Abbreviazioni: GMT = media geometrica del titolo; IC: intervalli di confidenza; PBNA = saggio di neutralizzazione mediante pseudovirioni

BIMERVAX (ceppi originale, eterodimero B.1.351 e B.1.1.7)

Soggetti di età pari o superiore a 16 anni
L'immunogenicità di BIMERVAX è stata valutata in una sperimentazione clinica registrativa multicentrica di fase 2b (Studio HIPRA-HH-2) e in una sperimentazione clinica multicentrica di fase 3 (Studio HIPRA-HH-5).

HIPRA-HH-2
Lo studio HIPRA-HH-2 è una sperimentazione clinica di non inferiorità di fase 2b, in doppio cieco, randomizzata, con controllo attivo, multicentrica, per valutare l'immunogenicità e la sicurezza di una vaccinazione di richiamo con BIMERVAX rispetto al vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran), in adulti completamente vaccinati contro COVID-19 con un vaccino a mRNA almeno 6 mesi prima dell'arruolamento. Questa sperimentazione clinica di fase 2b ha escluso soggetti in gravidanza, soggetti immunocompromessi o che avevano ricevuto immunosoppressori entro 12 settimane, nonché soggetti con precedente infezione di COVID-19. Ai soggetti era stato inoltre richiesto un intervallo minimo di 3 mesi dopo la somministrazione di qualsiasi immunoterapia (anticorpi monoclonali, plasma) prima dello studio.

In totale sono stati vaccinati 765 soggetti; 513 soggetti hanno ricevuto BIMERVAX e 252 soggetti hanno ricevuto il vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran). Sono stati analizzati 751 soggetti in totale (504 soggetti con BIMERVAX e 247 soggetti con vaccino anti-COVID-19 a mRNA), escludendo quelli risultati positivi a COVID-19 entro 14 giorni dal richiamo. La randomizzazione era stratificata per fascia di età (18–64 anni rispetto a ≥ 65 anni). L'età mediana era di 42 anni (intervallo: 19-76 anni), con intervalli di età simili in entrambi i bracci di vaccino, inclusi il 7,4% e il 7,1% di soggetti di età pari o superiore a 65 anni rispettivamente nei gruppi BIMERVAX e vaccino anti-COVID-19 a mRNA.

L'immunogenicità di una dose di richiamo di BIMERVAX si basava su una valutazione dei titoli medi geometrici (*Geometric Mean Titres*, GMT) degli anticorpi neutralizzanti, misurata mediante un saggio di neutralizzazione mediante pseudovirioni (*Pseudovirion-Based Neutralisation Assay,* PBNA) contro il ceppo SARS-CoV-2 (D614G), varianti Beta, Delta e Omicron BA.1. Il rapporto GMT è il risultato tra i valori GMT (ID_{50}) del vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) e quelli di BIMERVAX. La non inferiorità di BIMERVAX al vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) è stabilita se il limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC) bilaterale al 95% del rapporto GMT è < 1,4. La superiorità di BIMERVAX al vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) è stabilita se il limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95% del rapporto GMT vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran)/BIMERVAX è < 1,0 (vedere Tabella 3, colonna Rapporto GMT).

Tabella 3: Rapporto GMT dopo la dose di richiamo per BIMERVAX rispetto al vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) con titoli di neutralizzazione (PBNA) contro SARS-CoV-2 (ceppo D614G), Beta, Delta e Omicron BA.1 nei giorni 14, 28, 98 e 182 dopo la dose di richiamo (per la popolazione del protocollo)

	BIMERVAX N=504		Vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) N=247		Vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) / BIMERVAX
	GMT	IC al 95%	GMT	IC al 95%	Rapporto GMT; (IC al 95%)
14 giorni dopo il richiamo					
Ceppo D614G	1 949,44	1 696,03; 2 240,72	3 302,34	2 793,60; 3 903,73	1,69 (1,44; 2,00)
Beta	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)
Omicron 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)
28 giorni dopo il richiamo					
Ceppo D614G	2 241,24	1 949,80; 2 576,24	2 947,35	2 494,84; 3 481,94	1,32 (1,12; 1,55)
Beta	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)
Omicron BA.1	1 516,12	1 322,89; 1 737,58	987,53	833,05; 1 170,66	0,65 (0,54; 0,78)
98 giorni dopo il richiamo ((N: BIMERVAX: 78; N: tozinameran: 42 come da sottogruppo del protocollo)					
Ceppo D614G	1 193,17	931,14; 1 528,94;	1 054,61	761,88; 1 459,83	0,88 (0,60; 1,30)
Beta	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)
Omicron BA.1	668,25	514,73; 867,56	400,71	283,27; 566,83	0,60 (0,40; 0,91)
182 giorni dopo il richiamo					
Ceppo D614G	1 213,44	1 055,38; 1 395,17	752,09	636,46; 888,74	0,62 (0,53; 0,73)
Beta	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; 2627,72	1 256,46	1 068,85; 1 477,02	0,54 (0,46; 0,65)
Omicron BA.1	882,67	769,93; 1011,91	667,30	562,74; 791,28	0,76 (0,63; 0,91)

N: numero di partecipanti nella popolazione da protocollo
Abbreviazioni: GMT = media geometrica del titolo; IC: intervalli di confidenza; PBNA = saggio di neutralizzazione mediante pseudovirioni

L'immunogenicità di una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX è stata valutata su un totale di 288 soggetti di età pari o superiore a 18 anni. I soggetti avevano precedentemente completato una serie di 2 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) e una dose di BIMERVAX (Coorte 1) o 3 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) (Coorte 2) e hanno ricevuto una dose di richiamo aggiuntiva con BIMERVAX tra 6 e 12 mesi dopo la dose precedente. Di questi, 190 soggetti sono stati analizzati nella popolazione di efficacia (80 soggetti nella Coorte 1 e 110 soggetti nella Coorte 2). L'età mediana era di 49 anni (intervallo: 20-82 anni), con intervalli di età simili in entrambe le Coorti, inclusi l'11,5% di soggetti di età pari o superiore a 65 anni.

L'immunogenicità di una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX si basava su una valutazione dei titoli medi geometrici (*Geometric Mean Titres*, GMT) degli anticorpi neutralizzanti, misurata con un saggio di neutralizzazione mediante pseudovirioni (*Pseudovirion-Based Neutralisation Assay,* PBNA) contro le varianti Beta, Delta, Omicron BA.1 e Omicron BA.4/5. Il rapporto GMT è il risultato tra i valori GMT (ID_{50}) di 3 dosi del vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran)/una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX somministrata dopo 3 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) o somministrata dopo 2 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA e una dose di BIMERVAX. La superiorità della dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX è stabilita se il limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC) bilaterale al 95% del rapporto GMT è < 1 (vedere Tabella 4, colonna Rapporto GMT).

Tabella 4: Livelli di anticorpi neutralizzanti (PBNA) e Rapporto GMT dopo una dose di richiamo aggiuntiva con BIMERVAX, somministrata dopo una ciclo primario con vaccino anti-COVID-19 a mRNA e una dose di richiamo di BIMERVAX (coorte 1) o dopo una ciclo primario con vaccino anti-COVID-19 a mRNA e una dose di richiamo di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (coorte 2), contro Beta, Delta, Omicron BA.1 e Omicron BA.4/5 nei giorni 14, 98 e 182 dopo la dose di richiamo (per la popolazione del protocollo)

	Coorte 1 **2 dosi COVID-19 mRNA+2 dosi di BIMERVAX**			**Coorte 2** **3 dosi COVID-19 mRNA+1 dose di BIMERVAX**		
	Post-dose 3 **GMT** **(IC al 95%)** **N=38**	**Post-dose 4** **GMT** **(IC al 95%)** **N=80**	**Rapporto GMT (IC al 95%)**	**Post-dose 3** **GMT** **(IC al 95%)** **N=38**	**Post-dose 4** **GMT** **(IC al 95%)** **N=110**	**Rapporto GMT (IC al 95%)**
14 giorni dopo il richiamo						
Beta	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)
Omicron 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)
Omicron 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)
98 giorni dopo il richiamo						
Beta	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)
Omicron 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)
Omicron BA.4/5	ND	1 886,95 (1 418,08; 2 510,85)	ND	ND	1 574,26 (1 156,85; 2 142,28)	ND
182 giorni dopo il richiamo						
Beta	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 (941,50; 1 820,86)	0,56 (0,37; 0,85)	771,85	1 337,38 (999,37; 1 789,72)	0,58 (0,40; 0,83)

				(534,93; 1 113,71)		
Omicron 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)
Omicron BA.4/5	ND	1 836,26 (1 373,92; 2 454,19)	ND	ND	1 604,42 (1 179,06; 2 183,22)	ND

N: Numero di partecipanti con dati disponibili per l'endpoint di pertinenza
Abbreviazioni: GMT = media geometrica del titolo; CI: intervalli di confidenza; ND: non determinato

HIPRA-HH-5
Questo studio è una sperimentazione clinica di fase 3, multicentrica, in aperto, a braccio singolo, attualmente in corso per valutare la sicurezza e l'immunogenicità di una vaccinazione di richiamo con BIMERVAX per la prevenzione di COVID-19 in soggetti vaccinati con diversi programmi di vaccinazione primaria, con o senza precedente positività a COVID-19 non severa. BIMERVAX è stato somministrato almeno 91 giorni dopo l'ultima dose o almeno 30 giorni dopo essere risultati positivi a COVID-19. Questa sperimentazione clinica di fase 3 ha escluso i soggetti in gravidanza e i soggetti immunocompromessi o che avevano ricevuto immunosoppressori entro 12 settimane. Ai soggetti era stato inoltre richiesto un intervallo minimo di 3 mesi dopo la somministrazione di qualsiasi immunoterapia (anticorpi monoclonali, plasma) prima dello studio.

La relazione ad interim include i dati di un totale di 2 646 soggetti vaccinati con BIMERVAX come dose di richiamo in soggetti sani (di almeno 16 anni di età) precedentemente vaccinati con diversi vaccini anti-COVID-19 (vaccini anti-COVID-19 a mRNA: tozinameran ed elasomeran, e vaccini anti-COVID-19 a vettore adenovirale (vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante]) e vaccino anti-COVID-19 (Ad26.COV2-S [ricombinante]). Di questi, 230 soggetti (8%) sono stati inclusi nella popolazione di immunogenicità. Nell'analisi di immunogenicità, la popolazione del gruppo del vaccino COVID-19 a mRNA (tozinameran)/COVID-19 a mRNA (tozinameran) era costituita da tutti i soggetti di età compresa tra 16 e 17 anni.

Complessivamente, l'età mediana era di 34,4 anni (intervallo: 16–85 anni di età). I soggetti erano equilibrati rispetto ai generi: il 52,49% di sesso maschile e il 47,47% di sesso femminile.

L'immunogenicità è stata misurata con saggio di neutralizzazione mediante pseudovirioni (*pseudovirion-based neutralisation assay,* PBNA) contro il ceppo SARS-CoV-2 (D614G) e contro Beta, Delta e Omicron BA.1. I dati su GMT (titolo della media geometrica: ID_{50}) al basale (prima della somministrazione della dose di richiamo) e al Giorno 14 (2 settimane dopo la somministrazione della dose di richiamo) sono descritti nella tabella di seguito.

Tabella 5: Titoli medi geometrici (GMT) degli anticorpi neutralizzanti al giorno 14 dopo il richiamo con BIMERVAX in soggetti di età pari o superiore a 16 anni secondo le analisi per protocollo

	Ciclo primario di immunizzazione con mRNA (tozinameran) 16-17 anni N=11		Ciclo primario di immunizzazione con adenovirus (ChAdOx1-S ricombinante) ≥ 18 anni N=40		Ciclo primario di immunizzazione con mRNA (elasomeran) ≥ 18 anni N=171	
	GMT	IC al 95%	GMT	IC al 95%	GMT	IC al 95%
Pre-richiamo						
Ceppo D614G	720,10	356,96; 1 452,64	288,58	194,56; 428,02	657,49	499,52; 865,43
Beta	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
Omicron BA.1	257,99	99,98; 665,71	159,34	94,02; 270,05	221,62	155,51; 315,84
14 giorni dopo il richiamo						
Ceppo D614G	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
Beta	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
Omicron 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: numero di partecipanti con dati disponibili per l'endpoint di pertinenza
Abbreviazioni: GMT = media geometrica del titolo; IC: intervalli di confidenza

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni
L'immunogenicità di BIMERVAX nei soggetti di età compresa tra 12 e 17 anni è stata valutata nello studio clinico multicentrico di fase 2b in corso (studio HIPRA-HH-3).

HIPRA-HH-3
Lo studio consiste in uno studio clinico di non inferiorità di fase 2b, in aperto, non controllato, a braccio singolo, multicentrico per valutare la sicurezza e l'immunogenicità di una vaccinazione di richiamo con BIMERVAX in adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni. BIMERVAX è stato somministrato almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario. Lo studio HIPRA-HH-3 ha escluso adolescenti in gravidanza e adolescenti immunocompromessi o che avevano ricevuto immunosoppressori nei precedenti 90 giorni. I partecipanti con anamnesi nota di infezione da SARS-CoV-2 sono stati esclusi dall'analisi di immunogenicità.

Al momento dell'analisi ad interim, un totale di 240 partecipanti adolescenti è stato vaccinato con una dose di richiamo di BIMERVAX. Tra questi, 88 soggetti erano idonei per l'analisi di immunogenicità. L'analisi di immunogenicità primaria, misurata mediante saggio di neutralizzazione con pseudovirioni (PBNA), ha confrontato i titoli medi geometrici (GMT) degli anticorpi neutralizzanti contro Omicron BA.1 con quelli osservati nei partecipanti giovani adulti (di età compresa tra 18 e 25 anni) dello studio pivotal di fase 2b negli adulti (HIPRA-HH-2) al basale e al Giorno 14 (2 settimane dopo la somministrazione della dose di richiamo). Entrambi i gruppi di partecipanti inclusi nell'analisi non presentavano alcuna precedente anamnesi medica documentata di infezione da SARS-CoV-2.

I dati sui titoli dell'anticorpo neutralizzante contro Omicron BA.1 al basale (prima della somministrazione della dose di richiamo) e al Giorno 14 dopo la vaccinazione sono forniti nella tabella seguente.

Tabella 6: Titoli dell'anticorpo neutralizzante contro Omicron BA.1 a 14 giorni post-richiamo con BIMERVAX in adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni (popolazione di immunogenicità)

	Statistiche	Adolescenti (12-15 anni) (N = 61)	Adolescenti (16-17 anni) (N = 27)	Totale (12-17 anni) N = (88)
Basale	**Media geometrica**	1 240,77	1 457,30	1 303,54
	IC al 95%	894,78; 1 720,55	984,9; 2 156,3	1 016,05; 1 672,39
Giorno 14	**Media geometrica**	22 970,81	26 792,00	2 4081,34
	IC al 95%	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
	IC al 95%	13,28; 25,81	13,15; 25,71	14,41; 23,69
	Variazione ≥4 volte rispetto al basale, n (%)	54 (88,5)	27 (100)	81 (92)
	IC al 95%	77,8; 95,3	87,2; 100	84,3; 96,7

N: numero di partecipanti con dati disponibili per l'endpoint di pertinenza
Abbreviazioni: GMFR = rischio medio geometrico di incremento; IC: intervalli di confidenza

Popolazione anziana

L'immunogenicità di BIMERVAX è stata dimostrata nella popolazione anziana (≥65 anni).

Popolazione immunocompromessa

L'immunogenicità e la sicurezza di una dose di richiamo di BIMERVAX sono state valutate in una sperimentazione clinica di fase 2b/3, in aperto, a braccio singolo, multicentrica (HIPRA-HH-4) in adulti con condizioni immunosoppressive preesistenti, comprese le persone che convivono con l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) con conta persistente delle cellule T CD4 <400/mm^3 negli ultimi 6 mesi, trapianto di rene in terapia immunosoppressiva di mantenimento, emodialisi/dialisi peritoneale, deficit primari di anticorpi in terapia sostitutiva con IgG e malattia autoimmune in trattamento con rituximab/ocrelizumab. La dose di richiamo di BIMERVAX è stata somministrata almeno 91 giorni dopo 3 dosi precedenti di vaccino anti-COVID-19 o dopo 2 dosi più un'anamnesi documentata di COVID-19. I partecipanti con anamnesi di COVID-19 potevano essere inclusi se avevano ricevuto la diagnosi almeno 91 giorni prima dell'arruolamento.

Un totale di 238 soggetti è stato vaccinato con una dose di richiamo di BIMERVAX e sono stati analizzati 228 partecipanti in totale, esclusi quelli risultati positivi per COVID-19 entro 14 giorni dal richiamo. L'età mediana era di 56 anni (intervallo: da 21 a 90 anni).

L'immunogenicità è stata misurata mediante saggio di neutralizzazione basato su pseudovirioni (PBNA) contro il ceppo SARS-CoV-2 (D614G) e contro Beta e Omicron BA.1 e BA.4/5 fino a 12 mesi dopo la dose di richiamo in tutte le condizioni immunosoppressive studiate, ad eccezione dei soggetti che convivono con infezione da HIV confermata, in cui l'immunogenicità è stata misurata mediante saggio di neutralizzazione virale (VNA) contro il ceppo SARS-CoV-2 (D614G) e contro Omicron BA.2. Una dose di richiamo di BIMERVAX ha potenziato la risposta immunitaria umorale in tutte le condizioni immunosoppressive, ad eccezione dei soggetti con malattia autoimmune in terapia con rituximab/ocrelizumab. Tuttavia, non è stato condotto un confronto con i soggetti immunocompetenti per ottenere informazioni sull'entità della potenziale differenza per quanto riguarda le risposte immunitarie. Pertanto, la rilevanza clinica delle risposte immunitarie riportate nei soggetti immunocompromessi non è nota.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con BIMERVAX in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione di COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Genotossicità e cancerogenicità

BIMERVAX XFG.1.1 non è stato valutato per il suo potenziale genotossico o cancerogeno. Non si prevede che i componenti del vaccino abbiano un potenziale genotossico o cancerogeno.

Tossicità riproduttiva

È stato condotto uno studio di tossicità sullo sviluppo e sulla riproduzione in ratti di sesso femminile e maschile prima dell'accoppiamento e durante la gestazione. BIMERVAX è stato somministrato per via intramuscolare (equivalente a una dose umana completa) a femmine di ratto in quattro occasioni, 21 e 14 giorni prima dell'accoppiamento e nei giorni di gestazione 9 e 19. I maschi hanno ricevuto tre somministrazioni, 35, 28 e 6 giorni prima dell'accoppiamento. Non sono stati osservati effetti avversi correlati al vaccino su fertilità, gravidanza/allattamento o sviluppo embrio-fetale e della prole.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fosfato disodico dodecaidrato
Potassio diidrogeno fosfato
Sodio cloruro
Potassio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante: vedere il paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o diluito.

6.3 Periodo di validità

15 mesi a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Prima dell'uso, il vaccino può essere tolto dal frigorifero una sola volta per un periodo massimo di 24 ore a una temperatura non superiore a 25 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C).
Non congelare.

Tenere il medicinale nel confezionamento esterno per proteggerlo dalla luce

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino monodose

0,5 mL di emulsione in un flaconcino monodose (vetro di tipo I) chiuso con un tappo elastomerico di tipo I e un sigillo in alluminio dotato di capsula di chiusura rimovibile in plastica.

Ogni flaconcino monodose contiene 1 dose da 0,5 mL.

Confezioni: 1, 10 o 20 flaconcini monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Siringa preriempita

0,5 mL di emulsione in una siringa preriempita (vetro di tipo I) con tappo a stantuffo (gomma clorobutilica) e cappuccio integrato (gomma di poliisoprene) senza ago.

Ogni siringa preriempita contiene 1 dose da 0,5 mL.

Confezioni: 1 o 10 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Il vaccino deve essere manipolato da un operatore sanitario che utilizza tecniche asettiche per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Istruzioni pertinenti a flaconcini monodose

Preparazione per l'uso
- Il vaccino è pronto per l'uso ed è fornito in un flaconcino monodose.
- Il vaccino non aperto deve essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e mantenuto nel confezionamento esterno per proteggerlo dalla luce.
- Subito prima dell'uso, rimuovere il flaconcino di vaccino dal confezionamento esterno.

Ispezione del flaconcino
- Ruotare delicatamente il flaconcino prima del prelievo della dose. Non agitare.
- Ogni flaconcino contiene un'emulsione bianca e omogenea.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il vaccino per rilevare la presenza di particolato visibile e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.

Somministrazione del vaccino
- Ogni flaconcino contiene del prodotto in eccesso per garantire che sia possibile estrarre una dose da 0,5 mL ciascuno. Gettare l'eventuale vaccino rimanente nel flaconcino dopo aver estratto la dose di 0.5 mL.
- Ogni dose da 0,5 mL è prelevata in ago e siringa sterili per essere somministrata mediante iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide nella parte superiore del braccio.
- Non miscelare il vaccino nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.

- Non mescolare residui di vaccino in eccesso provenienti da più flaconcini.

Istruzioni pertinenti a siringhe preriempite

Preparazione per l'uso
- Il vaccino è pronto per l'uso.
- Il vaccino non aperto deve essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e mantenuto nel confezionamento esterno per proteggerlo dalla luce.
- Subito prima dell'uso, rimuovere la siringa preriempita dal confezionamento esterno.

Ispezione della siringa preriempita
- Ruotare delicatamente la siringa preriempita. Non agitare.
- Prima dell'uso, verificare la tenuta del sistema di chiusura.
- Ogni siringa preriempita contiene un'emulsione bianca e omogenea.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il vaccino per rilevare la presenza di particolato visibile e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.
- Se la siringa preriempita è danneggiata, non somministrare il vaccino.

Somministrazione del vaccino
- Gli aghi non sono inclusi nelle confezioni delle siringhe preriempite.
- Usare un ago sterile per iniezione intramuscolare.
- Tenendo il cappuccio rivolto verso l'alto, rimuoverlo ruotando in senso antiorario finchè non si sgancia. Rimuovere il cappuccio con un movimento lento e costante. Non tirare mentre viene ruotato.
- Fissare l'ago ruotando in senso orario fino a bloccare l'ago sulla siringa.
- Rimuovere il cappuccio dall'ago una volta pronti per la somministrazione.
- Somministrare l'intera dose per via intramuscolare.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/22/1709/013
EU/1/22/1709/014
EU/1/22/1709/015
EU/1/22/1709/016
EU/1/22/1709/017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 marzo 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

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

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

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

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

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

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

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

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

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

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

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

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

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (FLACONCINO MULTIDOSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BIMERVAX emulsione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)
selvacovatein

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose (0,5 mL) contiene 40 microgrammi di selvacovatein, adiuvato con SQBA.

L'adiuvante SQBA contiene squalene, polisorbato 80, trioleato sorbitano, sodio citrato, acido citrico e acqua per preparazioni iniettabili.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: fosfato disodico dodecaidrato, potassio diidrogeno fosfato, sodio cloruro, potassio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Emulsione iniettabile
10 flaconcini multidose
Ogni flaconcino contiene 10 dosi da 0,5 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Codice QR da inserire
Per ulteriori informazioni, eseguire la scansione o visitare il sito www.hipracovidvaccine.com

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare.
Tenere i flaconcini nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Dopo la prima perforazione, conservare a 2 °C–8 °C e utilizzare entro 6 ore.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/22/1709/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO MULTIDOSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

BIMERVAX emulsione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)
selvacovatein
IM

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare (IM)

Codice QR da inserire
Per ulteriori informazioni, eseguire la scansione o visitare il sito www.hipracovidvaccine.com

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME, UNITÀ

10 dosi da 0,5 mL

6. ALTRO

Data/ora di smaltimento:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (5, 10 o 20 FLACONCINI MONODOSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BIMERVAX emulsione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)
selvacovatein

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose (0,5 mL) contiene 40 microgrammi di selvacovatein adiuvato con SQBA.

L'adiuvante SQBA contiene squalene, polisorbato 80, trioleato sorbitano, sodio citrato, acido citrico e acqua per preparazioni iniettabili.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: fosfato disodico dodecaidrato, potassio diidrogeno fosfato, sodio cloruro, potassio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Emulsione iniettabile
5 flaconcini monodose
10 flaconcini monodose
20 flaconcini monodose

Ogni flaconcino contiene 1 dose da 0,5 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Monouso
Uso intramuscolare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Codice QR da inserire
Per ulteriori informazioni, eseguire la scansione o visitare il sito www.hipracovidvaccine.com

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere i flaconcini nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/22/1709/002 5 flaconcini monodose (1 dose per ogni flaconcino)
EU/1/22/1709/003 10 flaconcini monodose (1 dose per ogni flaconcino)
EU/1/22/1709/004 20 flaconcini monodose (1 dose per ogni flaconcino)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO MONODOSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

BIMERVAX emulsione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)
selvacovatein
IM

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME, UNITÀ

1 dose da 0,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (5, 10 o 20 FLACONCINI MONODOSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BIMERVAX XBB.1.16 emulsione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)
damlecovatein

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose (0,5 mL) contiene 40 microgrammi di damlecovatein adiuvato con SQBA.

L'adiuvante SQBA contiene squalene, polisorbato 80, trioleato sorbitano, sodio citrato, acido citrico e acqua per preparazioni iniettabili.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: fosfato disodico dodecaidrato, potassio diidrogeno fosfato, sodio cloruro, potassio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Emulsione iniettabile
5 flaconcini monodose
10 flaconcini monodose
20 flaconcini monodose

Ogni flaconcino contiene 1 dose da 0,5 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere i flaconcini nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/22/1709/005 5 flaconcini monodose (1 dose per ogni flaconcino)
EU/1/22/1709/006 10 flaconcini monodose (1 dose per ogni flaconcino)
EU/1/22/1709/007 20 flaconcini monodose (1 dose per ogni flaconcino)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO MONODOSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

BIMERVAX XBB.1.16 emulsione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)
damlecovatein
IM

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME, UNITÀ

1 dose da 0,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (1, 10 o 20 FLACONCINI MONODOSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BIMERVAX LP.8.1 emulsione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)
meracovatein

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose (0,5 mL) contiene 40 microgrammi di meracovatein, adiuvata con SQBA.

L'adiuvante SQBA contiene squalene, polisorbato 80, trioleato sorbitano, sodio citrato, acido citrico e acqua per preparazioni iniettabili.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: fosfato disodico dodecaidrato, potassio diidrogeno fosfato, sodio cloruro, potassio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Emulsione iniettabile
1 flaconcino monodose
10 flaconcini monodose
20 flaconcini monodose

Ogni flaconcino contiene 1 dose da 0,5 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere i flaconcini nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/22/1709/008 10 flaconcini monodose (1 dose per ogni flaconcino)
EU/1/22/1709/009 20 flaconcini monodose (1 dose per ogni flaconcino)
EU/1/22/1709/010 1 flaconcino monodose (1 dose per ogni flaconcino)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO MONODOSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

BIMERVAX LP.8.1 emulsione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)
meracovatein
IM

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME, UNITÀ

1 dose (0,5 mL)

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (1 o 10 SIRINGHE PRERIEMPITE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BIMERVAX LP.8.1 emulsione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)
meracovatein

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose (0,5 mL) contiene 40 microgrammi di meracovatein, adiuvata con SQBA.

L'adiuvante SQBA contiene squalene, polisorbato 80, trioleato sorbitano, sodio citrato, acido citrico e acqua per preparazioni iniettabili.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: fosfato disodico dodecaidrato, potassio diidrogeno fosfato, sodio cloruro, potassio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Emulsione iniettabile
1 siringa preriempita
10 siringhe preriempite

Ogni siringa preriempita contiene 1 dose da 0,5 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere il medicinale nel confezionamento esterno per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/22/1709/011 1 siringa preriempita
EU/1/22/1709/012 10 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

BIMERVAX LP.8.1 emulsione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)
meracovatein
IM

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME, UNITÀ

1 dose (0,5 mL)

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (1, 10 o 20 FLACONCINI MONODOSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BIMERVAX XFG.1.1 emulsione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose (0,5 mL) contiene 40 microgrammi dell'omodimero di fusione dell'RBD della proteina ricombinante del virus SARS-CoV-2 (XFG.1.1 –XFG.1.1), adiuvata con SQBA.

L'adiuvante SQBA contiene squalene, polisorbato 80, trioleato sorbitano, sodio citrato, acido citrico e acqua per preparazioni iniettabili.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: fosfato disodico dodecaidrato, potassio diidrogeno fosfato, sodio cloruro, potassio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Emulsione iniettabile
1 flaconcino monodose
10 flaconcini monodose
20 flaconcini monodose

Ogni flaconcino contiene 1 dose da 0,5 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere i flaconcini nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/22/1709/013 10 flaconcini monodose (1 dose per ogni flaconcino)
EU/1/22/1709/014 20 flaconcini monodose (1 dose per ogni flaconcino)
EU/1/22/1709/015 1 flaconcino monodose (1 dose per ogni flaconcino)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO MONODOSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

BIMERVAX XFG.1.1 emulsione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

IM

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME, UNITÀ

1 dose (0,5 mL)

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (1 o 10 SIRINGHE PRERIEMPITE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BIMERVAX XFG.1.1 emulsione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose (0,5 mL) contiene 40 microgrammi dell'omodimero di fusione dell'RBD della proteina ricombinante del virus SARS-CoV-2 (XFG.1.1 –XFG.1.1), adiuvata con SQBA.

L'adiuvante SQBA contiene squalene, polisorbato 80, trioleato sorbitano, sodio citrato, acido citrico e acqua per preparazioni iniettabili.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: fosfato disodico dodecaidrato, potassio diidrogeno fosfato, sodio cloruro, potassio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Emulsione iniettabile
1 siringa preriempita
10 siringhe preriempite

Ogni siringa preriempita contiene 1 dose da 0,5 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere il medicinale nel confezionamento esterno per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/22/1709/016 1 siringa preriempita
EU/1/22/1709/017 10 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

BIMERVAX XFG.1.1 emulsione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

IM

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME, UNITÀ

1 dose (0,5 mL)

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

BIMERVAX emulsione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)
selvacovatein

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è BIMERVAX e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere BIMERVAX
3. Come viene somministrato BIMERVAX
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare BIMERVAX
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è BIMERVAX e a cosa serve

BIMERVAX è un vaccino utilizzato per prevenire COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2.

BIMERVAX viene somministrato a soggetti di età pari o superiore a 12 anni che hanno precedentemente ricevuto un vaccino anti-COVID-19 a mRNA.

Il vaccino stimola il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre specifici anticorpi che agiscono contro il virus, fornendo protezione contro COVID-19. Nessuno degli ingredienti di questo vaccino può causare COVID-19.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere BIMERVAX

BIMERVAX non deve essere somministrato
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere BIMERVAX se:
- ha avuto in passato una reazione allergica grave o potenzialmente letale dopo aver ricevuto qualsiasi altra iniezione di vaccino;
- è svenuto dopo un'iniezione con ago;
- ha febbre alta (oltre 38 °C) o un'infezione grave. Tuttavia, può sottoporsi alla vaccinazione se ha una febbre lieve o un'infezione delle vie aeree superiori come un raffreddore;

- se ha problemi di sanguinamento, se presenta lividi o se usa un medicinale per prevenire la formazione di coaguli di sangue (anticoagulanti);
- il suo sistema immunitario non funziona correttamente (immunodeficienza) o se sta assumendo medicinali che indeboliscono il sistema immunitario (come corticosteroidi ad alto dosaggio, immunosoppressori o medicinali antitumorali).

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra indicate (o se ha dubbi), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere BIMERVAX.

Come qualsiasi vaccino, BIMERVAX potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono e non è noto per quanto tempo dura la protezione.

Bambini
BIMERVAX non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni. Attualmente, non sono disponibili informazioni sull'uso di BIMERVAX in bambini di età inferiore a 12 anni.

Altri medicinali e BIMERVAX
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o vaccino.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere questo vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti indesiderati di BIMERVAX elencati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono ridurre temporaneamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Attenda che tali effetti indesiderati del vaccino siano passati prima di guidare veicoli o usare macchinari.

BIMERVAX contiene sodio, potassio e polisorbato
Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

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

Questo vaccino contiene 1,18 mg di polisorbato 80 in ogni dose. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come viene somministrato BIMERVAX

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni
BIMERVAX le sarà somministrato mediante iniezione da 0,5 mL in un muscolo della parte superiore del braccio.

Si raccomanda di ricevere una dose singola di BIMERVAX almeno 6 mesi dopo un precedente ciclo vaccinale con vaccino anti-COVID-19 a mRNA o dopo una precedente dose di richiamo di BIMERVAX.

Dopo l'iniezione del vaccino il medico, il farmacista o l'infermiere la terrà sotto osservazione per circa 15 minuti per monitorare eventuali segni di una reazione allergica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di BIMERVAX si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Soggetti immunocompromessi
Se il sistema immunitario non funziona correttamente, è possibile somministrare dosi aggiuntive in linea con le raccomandazioni ufficiali.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La maggior parte degli effetti indesiderati si verifica entro 3 giorni dal vaccino e scompare entro pochi giorni dalla comparsa. Se i sintomi persistono, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Richieda cure mediche urgenti se manifesta sintomi di una reazione allergica grave poco dopo la vaccinazione. I sintomi possono includere:
- sensazione di svenimento o capogiro
- alterazioni del battito cardiaco
- respiro affannoso
- respiro sibilante
- gonfiore delle labbra, del viso o della gola
- gonfiore con prurito sottopelle (orticaria) o eruzione cutanea
- nausea o vomito
- mal di stomaco

Possono manifestarsi i seguenti effetti indesiderati con BIMERVAX:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- mal di testa
- dolore nel sito dell'iniezione
- sensazione di estrema stanchezza
- dolore muscolare

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- arrossamento, gonfiore o indolenzimento nel sito dell'iniezione
- nausea o vomito
- diarrea
- febbre
- ingrossamento dei linfonodi
- dolore ascellare

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- brividi o sensazione di febbre
- vertigini
- prurito nel sito dell'iniezione
- dolore articolare
- sensazione di debolezza o mancanza di energia
- sonnolenza
- prurito cutaneo
- sensazione generale di malessere

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):
- sudorazione fredda
- sensazione insolita sulla pelle, come formicolio o sensazione di qualcosa che striscia (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente sulla pelle (ipoestesia)

- dolore all'addome
- dolore nella deglutizione
- reazioni allergiche come orticaria, eruzione cutanea o prurito
- lividi nel sito dell'iniezione
- ipersensibilità nel sito dell'iniezione

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili, basati su un singolo caso durante le sperimentazioni cliniche):
- infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che può causare respirazione faticosa, palpitazioni o dolore al petto

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V, includendo il numero di lotto, se disponibile. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo vaccino.

5. Come conservare BIMERVAX

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Il medico, il farmacista o l'infermiere è responsabile della conservazione di questo vaccino e dello smaltimento corretto del medicinale non utilizzato. Le informazioni seguenti su conservazione, scadenza, uso e manipolazione nonché smaltimento sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C). Non congelare. Tenere i flaconcini nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Dopo la prima perforazione del flaconcino multidose, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, usare entro 6 ore.

Le informazioni sulla manipolazione sono descritte nel paragrafo destinato agli operatori sanitari alla fine del foglio illustrativo.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene BIMERVAX

- Ogni dose (0,5 mL) contiene 40 microgrammi di selvacovatein, adiuvato con SQBA.

- Selvacovatein è un eterodimero di fusione di RBD della proteina spike (S) ricombinante del virus SARS-CoV-2 (ceppi B.1.351 e B.1.1.7), prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante.

- SQBA è incluso in questo vaccino come adiuvante per accelerare e migliorare gli effetti protettivi del vaccino. Per ciascuna dose da 0,5 mL SQBA contiene: squalene (9,75 mg), polisorbato 80 (1,18 mg), trioleato di sorbitano (1,18 mg), sodio citrato (0,66 mg), acido citrico (0,04 mg) e acqua per preparazioni iniettabili.

- Gli altri componenti (eccipienti) sono: fosfato disodico dodecaidrato, potassio diidrogeno fosfato, sodio cloruro, potassio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili. BIMERVAX contiene potassio, sodio e polisorbato (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di BIMERVAX e contenuto della confezione

Il vaccino è un'emulsione iniettabile omogenea, di colore bianco.

Flaconcino multidose

5 mL di emulsione sono forniti in un flaconcino con tappo di gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica.

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

Confezione: 10 flaconcini multidose.

Flaconcino monodose

0,5 mL di emulsione sono forniti in un flaconcino con tappo di gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica.

Ogni flaconcino monodose contiene 1 dose da 0,5 mL.

Confezioni: 5, 10 o 20 flaconcini monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Laboratorios Hipra, S.A.
Avda. La Selva, 135
17170 Amer (Girona)
SPAGNA

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio informativo in diverse lingue.

Codice QR da inserire

Oppure visitare il sito: www.hipracovidvaccine.com

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Somministrare BIMERVAX solo per via intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.

Tracciabilità

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

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Non utilizzare questo vaccino dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo vaccino deve essere manipolato da un operatore sanitario che utilizza tecniche asettiche per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Preparazione per l'uso

- Il vaccino è pronto per l'uso.
- Il vaccino non aperto deve essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e mantenuto all'interno del confezionamento esterno per proteggerlo dalla luce.
- Subito prima dell'uso, rimuovere il flaconcino di vaccino dal confezionamento esterno.
- Dopo la prima perforazione del flaconcino multidose, annotare la data e l'ora di smaltimento (6 ore dopo la prima perforazione) nell'apposito spazio sull'etichetta del flaconcino.

Ispezione del flaconcino

- Ruotare delicatamente il flaconcino prima del prelievo di dose e anche tra un prelievo e l'altro di ogni dose per il flaconcino multidose. Non agitare.
- Ogni flaconcino contiene un'emulsione bianca e omogenea.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il vaccino per rilevare la presenza di particolato visibile e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.

Somministrazione del vaccino

- Ogni flaconcino contiene volume in eccesso per garantire che sia possibile estrarre un massimo di dieci (10) dosi (flaconcino multidose) o una (1) dose (flaconcino monodose) da 0,5 mL ciascuna. Gettare la quantità di vaccino rimasta nel flaconcino monodose o nel flaconcino multidose, dopo aver estratto 10 dosi.
- Ogni dose da 0,5 mL viene prelevata in ago e siringa sterili per essere somministrata mediante iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.
- Una volta riempita la siringa, il vaccino è stabile fino ad almeno 6 ore in condizioni refrigerate o a temperatura ambiente (< 25 °C).
- Non miscelare il vaccino nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.
- Non mescolare residui di vaccino in eccesso provenienti da più flaconcini.

Eliminazione

- Dopo la prima perforazione del flaconcino multidose, conservare il flaconcino multidose aperto a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 6 ore. Eliminare il vaccino se non è stato utilizzato entro 6 ore dalla prima perforazione del flaconcino multidose.
- Gettare la quantità di vaccino rimasta nel flaconcino monodose o nel flaconcino multidose, dopo aver estratto 10 dosi.

Smaltimento

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

BIMERVAX XBB.1.16 emulsione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)
damlecovatein

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è BIMERVAX XBB.1.16 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere BIMERVAX XBB.1.16
3. Come viene somministrato BIMERVAX XBB.1.16
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare BIMERVAX XBB.1.16
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è BIMERVAX XBB.1.16 e a cosa serve

BIMERVAX XBB.1.16 è un vaccino utilizzato per prevenire COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2.

BIMERVAX XBB.1.16 viene somministrato a soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino stimola il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre specifici anticorpi che agiscono contro il virus, fornendo protezione contro COVID-19. Nessuno degli ingredienti di questo vaccino può causare COVID-19.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere BIMERVAX XBB.1.16

BIMERVAX XBB.1.16 non deve essere somministrato
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere BIMERVAX XBB.1.16 se:
- ha avuto in passato una reazione allergica grave o potenzialmente letale dopo aver ricevuto qualsiasi altra iniezione di vaccino;
- è svenuto dopo un'iniezione con ago;
- ha febbre alta (oltre 38 °C) o un'infezione grave. Tuttavia, può sottoporsi alla vaccinazione se ha una febbre lieve o un'infezione delle vie aeree superiori come un raffreddore;
- se ha problemi di sanguinamento, se presenta lividi o se usa un medicinale per prevenire la formazione di coaguli di sangue (anticoagulanti);

- il suo sistema immunitario non funziona correttamente (immunodeficienza) o se sta assumendo medicinali che indeboliscono il sistema immunitario (come corticosteroidi ad alto dosaggio, immunosoppressori o medicinali antitumorali).

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra indicate (o se ha dubbi), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere BIMERVAX XBB.1.16.

Come qualsiasi vaccino, BIMERVAX XBB.1.16 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono e non è noto per quanto tempo dura la protezione.

Bambini
BIMERVAX XBB.1.16 non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni. Attualmente, non sono disponibili informazioni sull'uso di BIMERVAX XBB.1.16 in bambini di età inferiore a 12 anni.

Altri medicinali e BIMERVAX XBB.1.16
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o vaccino.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere questo vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti indesiderati di BIMERVAX XBB.1.16 elencati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono ridurre temporaneamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Attenda che tali effetti indesiderati del vaccino siano passati prima di guidare veicoli o usare macchinari.

BIMERVAX XBB.1.16 contiene sodio, potassio e polisorbato
Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

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

Questo vaccino contiene 1,18 mg di polisorbato 80 in ogni dose. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come viene somministrato BIMERVAX XBB.1.16

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni
BIMERVAX XBB.1.16 le sarà somministrato mediante iniezione da 0,5 mL in un muscolo della parte superiore del braccio.

Si raccomanda di ricevere BIMERVAX XBB.1.16 come dose singola almeno 6 mesi dopo una dose precedente di un vaccino anti-COVID-19.

Dopo l'iniezione del vaccino il medico, il farmacista o l'infermiere la terrà sotto osservazione per circa 15 minuti per monitorare eventuali segni di una reazione allergica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di BIMERVAX XBB.1.16 si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Soggetti immunocompromessi
Se il sistema immunitario non funziona correttamente, è possibile somministrare dosi aggiuntive in linea con le raccomandazioni ufficiali.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La maggior parte degli effetti indesiderati si verifica entro 3 giorni dal vaccino e scompare entro pochi giorni dalla comparsa. Se i sintomi persistono, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Richieda cure mediche urgenti se manifesta sintomi di una reazione allergica grave poco dopo la vaccinazione. I sintomi possono includere:
- sensazione di svenimento o capogiro
- alterazioni del battito cardiaco
- respiro affannoso
- respiro sibilante
- gonfiore delle labbra, del viso o della gola
- gonfiore con prurito sottopelle (orticaria) o eruzione cutanea
- nausea o vomito
- mal di stomaco

Possono manifestarsi i seguenti effetti indesiderati con BIMERVAX XBB.1.16:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- mal di testa
- dolore nel sito dell'iniezione
- sensazione di estrema stanchezza
- dolore muscolare

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- arrossamento, gonfiore o indolenzimento nel sito dell'iniezione
- nausea o vomito
- diarrea
- febbre
- ingrossamento dei linfonodi
- dolore ascellare

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- brividi o sensazione di febbre
- vertigini
- prurito nel sito dell'iniezione
- dolore articolare
- sensazione di debolezza o mancanza di energia
- sonnolenza
- prurito cutaneo
- sensazione generale di malessere

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):
- sudorazione fredda
- sensazione insolita sulla pelle, come formicolio o sensazione di qualcosa che striscia (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente sulla pelle (ipoestesia)
- dolore all'addome
- dolore nella deglutizione
- reazioni allergiche come orticaria, eruzione cutanea o prurito

- lividi nel sito dell'iniezione
- ipersensibilità nel sito dell'iniezione

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili, basati su un singolo caso durante le sperimentazioni cliniche):
- infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che può causare respirazione faticosa, palpitazioni o dolore al petto

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V, includendo il numero di lotto, se disponibile. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo vaccino.

5. Come conservare BIMERVAX XBB.1.16

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Il medico, il farmacista o l'infermiere è responsabile della conservazione di questo vaccino e dello smaltimento corretto del medicinale non utilizzato. Le informazioni seguenti su conservazione, scadenza, uso e manipolazione nonché smaltimento sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C). Non congelare. Tenere i flaconcini nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Le informazioni sulla manipolazione sono descritte nel paragrafo destinato agli operatori sanitari alla fine del foglio illustrativo.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene BIMERVAX XBB.1.16

- Ogni dose (0,5 mL) contiene 40 microgrammi di damlecovatein, adiuvato con SQBA.

- Damlecovatein è un omodimero di fusione di RBD della proteina spike (S) ricombinante del virus SARS-CoV-2 (ceppo Omicron XBB.1.16 - XBB.1.16), prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante.

- SQBA è incluso in questo vaccino come adiuvante per accelerare e migliorare gli effetti protettivi del vaccino. Per ciascuna dose da 0,5 mL SQBA contiene: squalene (9,75 mg), polisorbato 80 (1,18 mg), trioleato di sorbitano (1,18 mg), sodio citrato (0,66 mg), acido citrico (0,04 mg) e acqua per preparazioni iniettabili.

- Gli altri componenti (eccipienti) sono: fosfato disodico dodecaidrato, potassio diidrogeno fosfato, sodio cloruro, potassio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili. BIMERVAX XBB.1.16 contiene potassio, sodio e polisorbato (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di BIMERVAX XBB.1.16 e contenuto della confezione

Il vaccino è un'emulsione iniettabile omogenea, di colore bianco.

0,5 mL di emulsione sono forniti in un flaconcino con tappo di gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica.

Ogni flaconcino monodose contiene 1 dose da 0,5 mL.

Confezioni: 5, 10 o 20 flaconcini monodose.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Laboratorios Hipra, S.A.
Avda. La Selva, 135
17170 Amer (Girona)
SPAGNA

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio informativo in diverse lingue.

Codice QR da inserire

Oppure visitare il sito: www.hipracovidvaccine.com

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Somministrare BIMERVAX XBB.1.16 solo per via intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.

Tracciabilità

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

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Non utilizzare questo vaccino dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo vaccino deve essere manipolato da un operatore sanitario che utilizza tecniche asettiche per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Preparazione per l'uso

- Il vaccino è pronto per l'uso.
- Il vaccino non aperto deve essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e mantenuto all'interno del confezionamento esterno per proteggerlo dalla luce.
- Subito prima dell'uso, rimuovere il flaconcino di vaccino dal confezionamento esterno.

Ispezione del flaconcino

- Ruotare delicatamente il flaconcino prima del prelievo della dose. Non agitare.
- Ogni flaconcino contiene un'emulsione bianca e omogenea.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il vaccino per rilevare la presenza di particolato visibile e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.

Somministrazione del vaccino

- Ogni flaconcino contiene del prodotto in eccesso per garantire che sia possibile estrarre una dose da 0,5 mL ciascuno. Gettare l'eventuale vaccino rimanente nel flaconcino.
- Ogni dose da 0,5 mL è prelevata in ago e siringa sterili per essere somministrata mediante iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide nella parte superiore del braccio.
- Non miscelare il vaccino nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.
- Non mescolare residui di vaccino in eccesso provenienti da più flaconcini.

Smaltimento

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

BIMERVAX LP.8.1 emulsione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)
meracovatein

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è BIMERVAX LP.8.1 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere BIMERVAX LP.8.1
3. Come viene somministrato BIMERVAX LP.8.1
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare BIMERVAX LP.8.1
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è BIMERVAX LP.8.1 e a cosa serve

BIMERVAX LP.8.1 è un vaccino utilizzato per prevenire COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2.

BIMERVAX LP.8.1 viene somministrato a soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino stimola il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre specifici anticorpi che agiscono contro il virus, fornendo protezione contro COVID-19. Nessuno degli ingredienti di questo vaccino può causare COVID-19.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere BIMERVAX LP.8.1

BIMERVAX LP.8.1 non deve essere somministrato
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere BIMERVAX LP.8.1 se:
- ha avuto in passato una reazione allergica grave o potenzialmente letale dopo aver ricevuto qualsiasi altra iniezione di vaccino;
- è svenuto dopo un'iniezione con ago;
- ha febbre alta (oltre 38 °C) o un'infezione grave. Tuttavia, può sottoporsi alla vaccinazione se ha una febbre lieve o un'infezione delle vie aeree superiori come un raffreddore;
- se ha problemi di sanguinamento, se presenta lividi o se usa un medicinale per prevenire la formazione di coaguli di sangue (anticoagulanti);

- il suo sistema immunitario non funziona correttamente (immunodeficienza) o se sta assumendo medicinali che indeboliscono il sistema immunitario (come corticosteroidi ad alto dosaggio, immunosoppressori o medicinali antitumorali).

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra indicate (o se ha dubbi), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere BIMERVAX LP.8.1.

Come qualsiasi vaccino, BIMERVAX LP.8.1 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono e non è noto per quanto tempo dura la protezione.

Bambini
BIMERVAX LP.8.1 non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni. Attualmente, non sono disponibili informazioni sull'uso di BIMERVAX LP.8.1 in bambini di età inferiore a 12 anni.

Altri medicinali e BIMERVAX LP.8.1
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o vaccino.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere questo vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti indesiderati di BIMERVAX LP.8.1 elencati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono ridurre temporaneamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Attenda che tali effetti indesiderati del vaccino siano passati prima di guidare veicoli o usare macchinari.

BIMERVAX LP.8.1 contiene sodio, potassio e polisorbato
Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

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

Questo vaccino contiene 1,18 mg di polisorbato 80 in ogni dose. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come viene somministrato BIMERVAX LP.8.1

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni
BIMERVAX LP.8.1 le sarà somministrato mediante iniezione da 0,5 mL in un muscolo della parte superiore del braccio.

Si raccomanda di ricevere BIMERVAX LP.8.1 come dose singola almeno 6 mesi dopo una dose precedente di un vaccino anti-COVID-19.

Dopo l'iniezione del vaccino il medico, il farmacista o l'infermiere la terrà sotto osservazione per circa 15 minuti per monitorare eventuali segni di una reazione allergica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di BIMERVAX LP.8.1 si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Soggetti immunocompromessi
Se il sistema immunitario non funziona correttamente, è possibile somministrare dosi aggiuntive in linea con le raccomandazioni ufficiali.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La maggior parte degli effetti indesiderati si verifica entro 3 giorni dal vaccino e scompare entro pochi giorni dalla comparsa. Se i sintomi persistono, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Richieda cure mediche urgenti se manifesta sintomi di una reazione allergica grave poco dopo la vaccinazione. I sintomi possono includere:
- sensazione di svenimento o capogiro
- alterazioni del battito cardiaco
- respiro affannoso
- respiro sibilante
- gonfiore delle labbra, del viso o della gola
- gonfiore con prurito sottopelle (orticaria) o eruzione cutanea
- nausea o vomito
- mal di stomaco

Possono manifestarsi i seguenti effetti indesiderati con BIMERVAX LP.8.1:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- mal di testa
- dolore nel sito dell'iniezione
- sensazione di estrema stanchezza
- dolore muscolare

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- arrossamento, gonfiore o indolenzimento nel sito dell'iniezione
- nausea o vomito
- diarrea
- febbre
- ingrossamento dei linfonodi
- dolore ascellare

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- brividi o sensazione di febbre
- vertigini
- prurito nel sito dell'iniezione
- dolore articolare
- sensazione di debolezza o mancanza di energia
- sonnolenza
- prurito cutaneo
- sensazione generale di malessere

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):
- sudorazione fredda
- sensazione insolita sulla pelle, come formicolio o sensazione di qualcosa che striscia (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente sulla pelle (ipoestesia)

- dolore all'addome
- dolore nella deglutizione
- reazioni allergiche come orticaria, eruzione cutanea o prurito
- lividi nel sito dell'iniezione
- ipersensibilità nel sito dell'iniezione

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili, basati su un singolo caso durante le sperimentazioni cliniche):
- infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che può causare respirazione faticosa, palpitazioni o dolore al petto

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V, includendo il numero di lotto, se disponibile. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo vaccino.

5. Come conservare BIMERVAX LP.8.1

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Il medico, il farmacista o l'infermiere è responsabile della conservazione di questo vaccino e dello smaltimento corretto del medicinale non utilizzato. Le informazioni seguenti su conservazione, scadenza, uso e manipolazione nonché smaltimento sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C). Non congelare. Tenere i flaconcini nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'uso, il vaccino può essere tolto dal frigorifero una sola volta per un periodo massimo di 24 ore a una temperatura non superiore a 25 °C.

Le informazioni sulla manipolazione sono descritte nel paragrafo destinato agli operatori sanitari alla fine del foglio illustrativo.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene BIMERVAX LP.8.1

- Una dose (0,5 mL) contiene 40 microgrammi di meracovatein, adiuvata con SQBA.

- Meracovatein è un omodimero di fusione del dominio legante il recettore (Receptor Binding Domain, RBD) della proteina spike (S) ricombinante del virus SARS-CoV-2 (ceppo Omicron LP.8.1 – LP.8.1), prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante.

- SQBA è incluso in questo vaccino come adiuvante per accelerare e migliorare gli effetti protettivi del vaccino. Per ciascuna dose da 0,5 mL SQBA contiene: squalene (9,75 mg), polisorbato 80 (1,18 mg), trioleato di sorbitano (1,18 mg), sodio citrato (0,66 mg), acido citrico (0,04 mg) e acqua per preparazioni iniettabili.

- Gli altri componenti (eccipienti) sono: fosfato disodico dodecaidrato, potassio diidrogeno fosfato, sodio cloruro, potassio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili. BIMERVAX LP.8.1 contiene potassio, sodio e polisorbato (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di BIMERVAX LP.8.1 e contenuto della confezione

Il vaccino è un'emulsione iniettabile omogenea, di colore bianco.

0,5 mL di emulsione sono forniti in un flaconcino con tappo di gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica.

Ogni flaconcino monodose contiene 1 dose da 0,5 mL.

Confezioni: 1, 10 o 20 flaconcini monodose.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Laboratorios Hipra, S.A.
Avda. La Selva, 135
17170 Amer (Girona)
SPAGNA

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio informativo in diverse lingue.

Codice QR da inserire

Oppure visitare il sito: www.hipracovidvaccine.com

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Somministrare BIMERVAX LP.8.1 solo per via intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.

Tracciabilità

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

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Non utilizzare questo vaccino dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo vaccino deve essere manipolato da un operatore sanitario che utilizza tecniche asettiche per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Preparazione per l'uso
- Il vaccino è pronto per l'uso.
- Il vaccino non aperto deve essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e mantenuto all'interno del confezionamento esterno per proteggerlo dalla luce.
- Subito prima dell'uso, rimuovere il flaconcino di vaccino dal confezionamento esterno.

Ispezione del flaconcino
- Ruotare delicatamente il flaconcino prima del prelievo della dose. Non agitare.
- Ogni flaconcino contiene un'emulsione bianca e omogenea.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il vaccino per rilevare la presenza di particolato visibile e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.

Somministrazione del vaccino
- Ogni flaconcino contiene del prodotto in eccesso per garantire che sia possibile estrarre una dose da 0,5 mL ciascuno. Gettare l'eventuale vaccino rimanente nel flaconcino.
- Ogni dose da 0,5 mL è prelevata in ago e siringa sterili per essere somministrata mediante iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide nella parte superiore del braccio.
- Non miscelare il vaccino nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.
- Non mescolare residui di vaccino in eccesso provenienti da più flaconcini.

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

BIMERVAX LP.8.1 emulsione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)
meracovatein

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è BIMERVAX LP.8.1 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere BIMERVAX LP.8.1
3. Come viene somministrato BIMERVAX LP.8.1
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare BIMERVAX LP.8.1
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è BIMERVAX LP.8.1 e a cosa serve

BIMERVAX LP.8.1 è un vaccino utilizzato per prevenire COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2.

BIMERVAX LP.8.1 viene somministrato a soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino stimola il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre specifici anticorpi che agiscono contro il virus, fornendo protezione contro COVID-19. Nessuno degli ingredienti di questo vaccino può causare COVID-19.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere BIMERVAX LP.8.1

BIMERVAX LP.8.1 non deve essere somministrato
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere BIMERVAX LP.8.1 se:
- ha avuto in passato una reazione allergica grave o potenzialmente letale dopo aver ricevuto qualsiasi altra iniezione di vaccino;
- è svenuto dopo un'iniezione con ago;
- ha febbre alta (oltre 38 °C) o un'infezione grave. Tuttavia, può sottoporsi alla vaccinazione se ha una febbre lieve o un'infezione delle vie aeree superiori come un raffreddore;
- se ha problemi di sanguinamento, se presenta lividi o se usa un medicinale per prevenire la formazione di coaguli di sangue (anticoagulanti);

- il suo sistema immunitario non funziona correttamente (immunodeficienza) o se sta assumendo medicinali che indeboliscono il sistema immunitario (come corticosteroidi ad alto dosaggio, immunosoppressori o medicinali antitumorali).

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra indicate (o se ha dubbi), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere BIMERVAX LP.8.1.

Come qualsiasi vaccino, BIMERVAX LP.8.1 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono e non è noto per quanto tempo dura la protezione.

Bambini
BIMERVAX LP.8.1 non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni. Attualmente, non sono disponibili informazioni sull'uso di BIMERVAX LP.8.1 in bambini di età inferiore a 12 anni.

Altri medicinali e BIMERVAX LP.8.1
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o vaccino.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere questo vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti indesiderati di BIMERVAX LP.8.1 elencati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono ridurre temporaneamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Attenda che tali effetti indesiderati del vaccino siano passati prima di guidare veicoli o usare macchinari.

BIMERVAX LP.8.1 contiene sodio, potassio e polisorbato
Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

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

Questo vaccino contiene 1,18 mg di polisorbato 80 in ogni dose. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come viene somministrato BIMERVAX LP.8.1

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni
BIMERVAX LP.8.1 le sarà somministrato mediante iniezione da 0,5 mL in un muscolo della parte superiore del braccio.

Si raccomanda di ricevere BIMERVAX LP.8.1 come dose singola almeno 6 mesi dopo una dose precedente di un vaccino anti-COVID-19.

Dopo l'iniezione del vaccino il medico, il farmacista o l'infermiere la terrà sotto osservazione per circa 15 minuti per monitorare eventuali segni di una reazione allergica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di BIMERVAX LP.8.1 si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Soggetti immunocompromessi
Se il sistema immunitario non funziona correttamente, è possibile somministrare dosi aggiuntive in linea con le raccomandazioni ufficiali.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La maggior parte degli effetti indesiderati si verifica entro 3 giorni dal vaccino e scompare entro pochi giorni dalla comparsa. Se i sintomi persistono, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Richieda cure mediche urgenti se manifesta sintomi di una reazione allergica grave poco dopo la vaccinazione. I sintomi possono includere:
- sensazione di svenimento o capogiro
- alterazioni del battito cardiaco
- respiro affannoso
- respiro sibilante
- gonfiore delle labbra, del viso o della gola
- gonfiore con prurito sottopelle (orticaria) o eruzione cutanea
- nausea o vomito
- mal di stomaco

Possono manifestarsi i seguenti effetti indesiderati con BIMERVAX LP.8.1:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- mal di testa
- dolore nel sito dell'iniezione
- sensazione di estrema stanchezza
- dolore muscolare

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- arrossamento, gonfiore o indolenzimento nel sito dell'iniezione
- nausea o vomito
- diarrea
- febbre
- ingrossamento dei linfonodi
- dolore ascellare

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- brividi o sensazione di febbre
- vertigini
- prurito nel sito dell'iniezione
- dolore articolare
- sensazione di debolezza o mancanza di energia
- sonnolenza
- prurito cutaneo
- sensazione generale di malessere

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):
- sudorazione fredda
- sensazione insolita sulla pelle, come formicolio o sensazione di qualcosa che striscia (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente sulla pelle (ipoestesia)

- dolore all'addome
- dolore nella deglutizione
- reazioni allergiche come orticaria, eruzione cutanea o prurito
- lividi nel sito dell'iniezione
- ipersensibilità nel sito dell'iniezione

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili, basati su un singolo caso durante le sperimentazioni cliniche):
- infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che può causare respirazione faticosa, palpitazioni o dolore al petto

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V, includendo il numero di lotto, se disponibile. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo vaccino.

5. Come conservare BIMERVAX LP.8.1

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Il medico, il farmacista o l'infermiere è responsabile della conservazione di questo vaccino e dello smaltimento corretto del medicinale non utilizzato. Le informazioni seguenti su conservazione, scadenza, uso e manipolazione nonché smaltimento sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C). Non congelare. Tenere il medicinale nel confezionamento esterno per proteggerlo dalla luce.

Prima dell'uso, il vaccino può essere tolto dal frigorifero una sola volta per un periodo massimo di 24 ore a una temperatura non superiore a 25 °C.

Le informazioni sulla manipolazione sono descritte nel paragrafo destinato agli operatori sanitari alla fine del foglio illustrativo.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene BIMERVAX LP.8.1

- Una dose (0,5 mL) contiene 40 microgrammi di meracovatein, adiuvata con SQBA.

- Meracovatein è un omodimero di fusione del dominio legante il recettore (Receptor Binding Domain, RBD) della proteina spike (S) ricombinante del virus SARS-CoV-2 (ceppo Omicron LP.8.1 – LP.8.1), prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante.

- SQBA è incluso in questo vaccino come adiuvante per accelerare e migliorare gli effetti protettivi del vaccino. Per ciascuna dose da 0,5 mL SQBA contiene: squalene (9,75 mg), polisorbato 80 (1,18 mg), trioleato di sorbitano (1,18 mg), sodio citrato (0,66 mg), acido citrico (0,04 mg) e acqua per preparazioni iniettabili.

- Gli altri componenti (eccipienti) sono: fosfato disodico dodecaidrato, potassio diidrogeno fosfato, sodio cloruro, potassio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili. BIMERVAX LP.8.1 contiene potassio, sodio e polisorbato (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di BIMERVAX LP.8.1 e contenuto della confezione

Il vaccino è un'emulsione iniettabile omogenea, di colore bianco.

0,5 mL di emulsione in una siringa preriempita (vetro di tipo I) con tappo a stantuffo (gomma clorobutilica) e cappuccio integrato (gomma di poliisoprene) senza ago.

Ogni siringa preriempita contiene 1 dose da 0,5 mL.

Confezioni: 1 o 10 siringhe preriempite.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Laboratorios Hipra, S.A.
Avda. La Selva, 135
17170 Amer (Girona)
SPAGNA

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio informativo in diverse lingue.

Codice QR da inserire

Oppure visitare il sito: www.hipracovidvaccine.com

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Somministrare BIMERVAX LP.8.1 solo per via intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.

Tracciabilità

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

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Non utilizzare questo vaccino dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo vaccino deve essere manipolato da un operatore sanitario che utilizza tecniche asettiche per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Preparazione per l'uso
- Il vaccino è pronto per l'uso.
- Il vaccino non aperto deve essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e mantenuto nel confezionamento esterno per proteggerlo dalla luce.
- Subito prima dell'uso, rimuovere la siringa preriempita dal confezionamento esterno.

Ispezione della siringa preriempita
- Ruotare delicatamente la siringa preriempita prima del prelievo della dose. Non agitare.
- Prima dell'uso, verificare la tenuta del sistema di chiusura.
- Ogni siringa preriempita contiene un'emulsione bianca e omogenea.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il vaccino per rilevare la presenza di particolato visibile e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.
- Se la siringa preriempita è danneggiata, non somministrare il vaccino.

Somministrazione del vaccino
- Gli aghi non sono inclusi nelle scatole delle siringhe preriempite.
- Usare un ago sterile di calibro appropriato per iniezione intramuscolare.
- Tenendo il cappuccio rivolto verso l'alto, rimuoverlo ruotando in senso antiorario fino al suo rilascio. Rimuovere il cappuccio con un movimento lento e costante. Non tirare mentre viene ruotato.
- Fissare l'ago ruotando in senso orario fino a bloccare l'ago sulla siringa.
- Rimuovere il cappuccio dall'ago una volta pronti per la somministrazione.
- Somministrare l'intera dose per via intramuscolare.

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

BIMERVAX XFG.1.1 emulsione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è BIMERVAX XFG.1.1 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere BIMERVAX XFG.1.1
3. Come viene somministrato BIMERVAX XFG.1.1
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare BIMERVAX XFG.1.1
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è BIMERVAX XFG.1.1 e a cosa serve

BIMERVAX XFG.1.1 è un vaccino utilizzato per prevenire COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2.

BIMERVAX XFG.1.1 viene somministrato a soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino stimola il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre specifici anticorpi che agiscono contro il virus, fornendo protezione contro COVID-19. Nessuno degli ingredienti di questo vaccino può causare COVID-19.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere BIMERVAX XFG.1.1

BIMERVAX XFG.1.1 non deve essere somministrato
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere BIMERVAX XFG.1.1 se:
- ha avuto in passato una reazione allergica grave o potenzialmente letale dopo aver ricevuto qualsiasi altra iniezione di vaccino;
- è svenuto dopo un'iniezione con ago;
- ha febbre alta (oltre 38 °C) o un'infezione grave. Tuttavia, può sottoporsi alla vaccinazione se ha una febbre lieve o un'infezione delle vie aeree superiori come un raffreddore;
- se ha problemi di sanguinamento, se presenta lividi o se usa un medicinale per prevenire la formazione di coaguli di sangue (anticoagulanti);

- il suo sistema immunitario non funziona correttamente (immunodeficienza) o se sta assumendo medicinali che indeboliscono il sistema immunitario (come corticosteroidi ad alto dosaggio, immunosoppressori o medicinali antitumorali).

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra indicate (o se ha dubbi), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere BIMERVAX XFG.1.1.

Come qualsiasi vaccino, BIMERVAX XFG.1.1 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono e non è noto per quanto tempo dura la protezione.

Bambini
BIMERVAX XFG.1.1 non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni. Attualmente, non sono disponibili informazioni sull'uso di BIMERVAX XFG.1.1 in bambini di età inferiore a 12 anni.

Altri medicinali e BIMERVAX XFG.1.1
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o vaccino.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere questo vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti indesiderati di BIMERVAX XFG.1.1 elencati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono ridurre temporaneamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Attenda che tali effetti indesiderati del vaccino siano passati prima di guidare veicoli o usare macchinari.

BIMERVAX XFG.1.1 contiene sodio, potassio e polisorbato
Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

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

Questo vaccino contiene 1,18 mg di polisorbato 80 in ogni dose. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come viene somministrato BIMERVAX XFG.1.1

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni
BIMERVAX XFG.1.1 le sarà somministrato mediante iniezione da 0,5 mL in un muscolo della parte superiore del braccio.

Si raccomanda di ricevere BIMERVAX XFG.1.1 come dose singola almeno 6 mesi dopo una dose precedente di un vaccino anti-COVID-19.

Dopo l'iniezione del vaccino il medico, il farmacista o l'infermiere la terrà sotto osservazione per circa 15 minuti per monitorare eventuali segni di una reazione allergica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di BIMERVAX XFG.1.1 si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Soggetti immunocompromessi
Se il sistema immunitario non funziona correttamente, è possibile somministrare dosi aggiuntive in linea con le raccomandazioni ufficiali.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La maggior parte degli effetti indesiderati si verifica entro 3 giorni dal vaccino e scompare entro pochi giorni dalla comparsa. Se i sintomi persistono, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Richieda cure mediche urgenti se manifesta sintomi di una reazione allergica grave poco dopo la vaccinazione. I sintomi possono includere:
- sensazione di svenimento o capogiro
- alterazioni del battito cardiaco
- respiro affannoso
- respiro sibilante
- gonfiore delle labbra, del viso o della gola
- gonfiore con prurito sottopelle (orticaria) o eruzione cutanea
- nausea o vomito
- mal di stomaco

Possono manifestarsi i seguenti effetti indesiderati con BIMERVAX XFG.1.1:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- mal di testa
- dolore nel sito dell'iniezione
- sensazione di estrema stanchezza
- dolore muscolare

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- arrossamento, gonfiore o indolenzimento nel sito dell'iniezione
- nausea o vomito
- diarrea
- febbre
- ingrossamento dei linfonodi
- dolore ascellare

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- brividi o sensazione di febbre
- vertigini
- prurito nel sito dell'iniezione
- dolore articolare
- sensazione di debolezza o mancanza di energia
- sonnolenza
- prurito cutaneo
- sensazione generale di malessere

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):
- sudorazione fredda
- sensazione insolita sulla pelle, come formicolio o sensazione di qualcosa che striscia (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente sulla pelle (ipoestesia)

- dolore all'addome
- dolore nella deglutizione
- reazioni allergiche come orticaria, eruzione cutanea o prurito
- lividi nel sito dell'iniezione
- ipersensibilità nel sito dell'iniezione

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili, basati su un singolo caso durante le sperimentazioni cliniche):
- infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che può causare respirazione faticosa, palpitazioni o dolore al petto

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V, includendo il numero di lotto, se disponibile. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo vaccino.

5. Come conservare BIMERVAX XFG.1.1

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Il medico, il farmacista o l'infermiere è responsabile della conservazione di questo vaccino e dello smaltimento corretto del medicinale non utilizzato. Le informazioni seguenti su conservazione, scadenza, uso e manipolazione nonché smaltimento sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C). Non congelare. Tenere i flaconcini nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'uso, il vaccino può essere tolto dal frigorifero una sola volta per un periodo massimo di 24 ore a una temperatura non superiore a 25 °C.

Le informazioni sulla manipolazione sono descritte nel paragrafo destinato agli operatori sanitari alla fine del foglio illustrativo.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene BIMERVAX XFG.1.1

- Una dose (0,5 mL) contiene 40 microgrammi dell'omodimero di fusione del dominio legante il recettore (Receptor Binding Domain, RBD) della proteina spike (S) ricombinante del virus SARS-CoV-2* (Omicron XFG.1.1 –XFG.1.1), adiuvata con SBQA.

*Prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante.

- SQBA è incluso in questo vaccino come adiuvante per accelerare e migliorare gli effetti protettivi del vaccino. Per ciascuna dose da 0,5 mL SQBA contiene: squalene (9,75 mg), polisorbato 80 (1,18 mg), trioleato di sorbitano (1,18 mg), sodio citrato (0,66 mg), acido citrico (0,04 mg) e acqua per preparazioni iniettabili.

- Gli altri componenti (eccipienti) sono: fosfato disodico dodecaidrato, potassio diidrogeno fosfato, sodio cloruro, potassio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili. BIMERVAX XFG.1.1 contiene potassio, sodio e polisorbato (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di BIMERVAX XFG.1.1 e contenuto della confezione

Il vaccino è un'emulsione iniettabile omogenea, di colore bianco.

0,5 mL di emulsione sono forniti in un flaconcino con tappo di gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica.

Ogni flaconcino monodose contiene 1 dose da 0,5 mL.

Confezioni: 1, 10 o 20 flaconcini monodose.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Laboratorios Hipra, S.A.
Avda. La Selva, 135
17170 Amer (Girona)
SPAGNA

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio informativo in diverse lingue.

Codice QR da inserire

Oppure visitare il sito: www.hipracovidvaccine.com

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Somministrare BIMERVAX XFG.1.1 solo per via intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.

Tracciabilità

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

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Non utilizzare questo vaccino dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo vaccino deve essere manipolato da un operatore sanitario che utilizza tecniche asettiche per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Preparazione per l'uso
- Il vaccino è pronto per l'uso.
- Il vaccino non aperto deve essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e mantenuto all'interno del confezionamento esterno per proteggerlo dalla luce.
- Subito prima dell'uso, rimuovere il flaconcino di vaccino dal confezionamento esterno.

Ispezione del flaconcino
- Ruotare delicatamente il flaconcino prima del prelievo della dose. Non agitare.
- Ogni flaconcino contiene un'emulsione bianca e omogenea.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il vaccino per rilevare la presenza di particolato visibile e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.

Somministrazione del vaccino
- Ogni flaconcino contiene del prodotto in eccesso per garantire che sia possibile estrarre una dose da 0,5 mL ciascuno. Gettare l'eventuale vaccino rimanente nel flaconcino.
- Ogni dose da 0,5 mL è prelevata in ago e siringa sterili per essere somministrata mediante iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide nella parte superiore del braccio.
- Non miscelare il vaccino nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.
- Non mescolare residui di vaccino in eccesso provenienti da più flaconcini.

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

BIMERVAX XFG.1.1 emulsione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è BIMERVAX XFG.1.1 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere BIMERVAX XFG.1.1
3. Come viene somministrato BIMERVAX XFG.1.1
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare BIMERVAX XFG.1.1
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è BIMERVAX XFG.1.1 e a cosa serve

BIMERVAX XFG.1.1 è un vaccino utilizzato per prevenire COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2.

BIMERVAX XFG.1.1 viene somministrato a soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino stimola il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre specifici anticorpi che agiscono contro il virus, fornendo protezione contro COVID-19. Nessuno degli ingredienti di questo vaccino può causare COVID-19.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere BIMERVAX XFG.1.1

BIMERVAX XFG.1.1 non deve essere somministrato
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere BIMERVAX XFG.1.1 se:
- ha avuto in passato una reazione allergica grave o potenzialmente letale dopo aver ricevuto qualsiasi altra iniezione di vaccino;
- è svenuto dopo un'iniezione con ago;
- ha febbre alta (oltre 38 °C) o un'infezione grave. Tuttavia, può sottoporsi alla vaccinazione se ha una febbre lieve o un'infezione delle vie aeree superiori come un raffreddore;
- se ha problemi di sanguinamento, se presenta lividi o se usa un medicinale per prevenire la formazione di coaguli di sangue (anticoagulanti);

- il suo sistema immunitario non funziona correttamente (immunodeficienza) o se sta assumendo medicinali che indeboliscono il sistema immunitario (come corticosteroidi ad alto dosaggio, immunosoppressori o medicinali antitumorali).

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra indicate (o se ha dubbi), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere BIMERVAX XFG.1.1.

Come qualsiasi vaccino, BIMERVAX XFG.1.1 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono e non è noto per quanto tempo dura la protezione.

Bambini
BIMERVAX XFG.1.1 non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni. Attualmente, non sono disponibili informazioni sull'uso di BIMERVAX XFG.1.1 in bambini di età inferiore a 12 anni.

Altri medicinali e BIMERVAX XFG.1.1
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o vaccino.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere questo vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti indesiderati di BIMERVAX XFG.1.1 elencati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono ridurre temporaneamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Attenda che tali effetti indesiderati del vaccino siano passati prima di guidare veicoli o usare macchinari.

BIMERVAX XFG.1.1 contiene sodio, potassio e polisorbato
Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

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

Questo vaccino contiene 1,18 mg di polisorbato 80 in ogni dose. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come viene somministrato BIMERVAX XFG.1.1

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni
BIMERVAX XFG.1.1 le sarà somministrato mediante iniezione da 0,5 mL in un muscolo della parte superiore del braccio.

Si raccomanda di ricevere BIMERVAX XFG.1.1 come dose singola almeno 6 mesi dopo una dose precedente di un vaccino anti-COVID-19.

Dopo l'iniezione del vaccino il medico, il farmacista o l'infermiere la terrà sotto osservazione per circa 15 minuti per monitorare eventuali segni di una reazione allergica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di BIMERVAX XFG.1.1 si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Soggetti immunocompromessi
Se il sistema immunitario non funziona correttamente, è possibile somministrare dosi aggiuntive in linea con le raccomandazioni ufficiali.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La maggior parte degli effetti indesiderati si verifica entro 3 giorni dal vaccino e scompare entro pochi giorni dalla comparsa. Se i sintomi persistono, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Richieda cure mediche urgenti se manifesta sintomi di una reazione allergica grave poco dopo la vaccinazione. I sintomi possono includere:
- sensazione di svenimento o capogiro
- alterazioni del battito cardiaco
- respiro affannoso
- respiro sibilante
- gonfiore delle labbra, del viso o della gola
- gonfiore con prurito sottopelle (orticaria) o eruzione cutanea
- nausea o vomito
- mal di stomaco

Possono manifestarsi i seguenti effetti indesiderati con BIMERVAX XFG.1.1:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- mal di testa
- dolore nel sito dell'iniezione
- sensazione di estrema stanchezza
- dolore muscolare

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- arrossamento, gonfiore o indolenzimento nel sito dell'iniezione
- nausea o vomito
- diarrea
- febbre
- ingrossamento dei linfonodi
- dolore ascellare

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- brividi o sensazione di febbre
- vertigini
- prurito nel sito dell'iniezione
- dolore articolare
- sensazione di debolezza o mancanza di energia
- sonnolenza
- prurito cutaneo
- sensazione generale di malessere

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):
- sudorazione fredda
- sensazione insolita sulla pelle, come formicolio o sensazione di qualcosa che striscia (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente sulla pelle (ipoestesia)

- dolore all'addome
- dolore nella deglutizione
- reazioni allergiche come orticaria, eruzione cutanea o prurito
- lividi nel sito dell'iniezione
- ipersensibilità nel sito dell'iniezione

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili, basati su un singolo caso durante le sperimentazioni cliniche):
- infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che può causare respirazione faticosa, palpitazioni o dolore al petto

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V, includendo il numero di lotto, se disponibile. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo vaccino.

5. Come conservare BIMERVAX XFG.1.1

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Il medico, il farmacista o l'infermiere è responsabile della conservazione di questo vaccino e dello smaltimento corretto del medicinale non utilizzato. Le informazioni seguenti su conservazione, scadenza, uso e manipolazione nonché smaltimento sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C). Non congelare. Tenere il medicinale nel confezionamento esterno per proteggerlo dalla luce.

Prima dell'uso, il vaccino può essere tolto dal frigorifero una sola volta per un periodo massimo di 24 ore a una temperatura non superiore a 25 °C.

Le informazioni sulla manipolazione sono descritte nel paragrafo destinato agli operatori sanitari alla fine del foglio illustrativo.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene BIMERVAX XFG.1.1

- Una dose (0,5 mL) contiene 40 microgrammi dell'omodimero di fusione del dominio legante il recettore (Receptor Binding Domain, RBD) della proteina spike (S) ricombinante del virus SARS-CoV-2* (Omicron XFG.1.1 –XFG.1.1), adiuvata con SBQA.

*Prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante.

- SQBA è incluso in questo vaccino come adiuvante per accelerare e migliorare gli effetti protettivi del vaccino. Per ciascuna dose da 0,5 mL SQBA contiene: squalene (9,75 mg), polisorbato 80 (1,18 mg), trioleato di sorbitano (1,18 mg), sodio citrato (0,66 mg), acido citrico (0,04 mg) e acqua per preparazioni iniettabili.

- Gli altri componenti (eccipienti) sono: fosfato disodico dodecaidrato, potassio diidrogeno fosfato, sodio cloruro, potassio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili. BIMERVAX XFG.1.1 contiene potassio, sodio e polisorbato (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di BIMERVAX XFG.1.1 e contenuto della confezione

Il vaccino è un'emulsione iniettabile omogenea, di colore bianco.

0,5 mL di emulsione in una siringa preriempita (vetro di tipo I) con tappo a stantuffo (gomma clorobutilica) e cappuccio integrato (gomma di poliisoprene) senza ago.

Ogni siringa preriempita contiene 1 dose da 0,5 mL.

Confezioni: 1 o 10 siringhe preriempite.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Laboratorios Hipra, S.A.
Avda. La Selva, 135
17170 Amer (Girona)
SPAGNA

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio informativo in diverse lingue.

Codice QR da inserire

Oppure visitare il sito: www.hipracovidvaccine.com

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Somministrare BIMERVAX XFG.1.1 solo per via intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.

Tracciabilità

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

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Non utilizzare questo vaccino dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo vaccino deve essere manipolato da un operatore sanitario che utilizza tecniche asettiche per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Preparazione per l'uso
- Il vaccino è pronto per l'uso.
- Il vaccino non aperto deve essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e mantenuto nel confezionamento esterno per proteggerlo dalla luce.
- Subito prima dell'uso, rimuovere la siringa preriempita dal confezionamento esterno.

Ispezione della siringa preriempita
- Ruotare delicatamente la siringa preriempita. Non agitare.
- Prima dell'uso, verificare la tenuta del sistema di chiusura.
- Ogni siringa preriempita contiene un'emulsione bianca e omogenea.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il vaccino per rilevare la presenza di particolato visibile e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.
- Se la siringa preriempita è danneggiata, non somministrare il vaccino.

Somministrazione del vaccino
- Gli aghi non sono inclusi nelle scatole delle siringhe preriempite.
- Usare un ago sterile di calibro appropriato per iniezione intramuscolare.
- Tenendo il cappuccio rivolto verso l'alto, rimuoverlo ruotando in senso antiorario fino al suo rilascio. Rimuovere il cappuccio con un movimento lento e costante. Non tirare mentre viene ruotato.
- Fissare l'ago ruotando in senso orario fino a bloccare l'ago sulla siringa.
- Rimuovere il cappuccio dall'ago una volta pronti per la somministrazione.
- Somministrare l'intera dose per via intramuscolare.

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