

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

BIMERVAX emulzija za injiciranje
cepivo proti COVID-19 (rekombinantno, z adjuvansom)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Večodmerna viala, ki vsebuje 10 odmerkov po 0,5 ml, ali enoodmerna viala, ki vsebuje 1 odmerek po 0,5 ml.

En odmerek (0,5 ml) vsebuje 40 selvakovateina z adjuvansom SQBA.

Selvakovatein je rekombinantni fuzijski heterodimer receptorjeve domene za vezavo (receptor binding domain, RBD) proteina bodice virusa SARS-CoV-2 (seva B.1.351 in B.1.1.7), pridobljen v celični liniji ovarijev kitajskega hrčka (CHO) s tehnologijo rekombinantne DNK z uporabo plazmidnega ekspresijskega vektorja.

Adjuvans SQBA vsebuje na 0,5-mililitrski odmerek: skvalen (9,75 mg), polisorbitat 80 (1,18 mg), sorbitan trioleat (1,18 mg), natrijev citrat (0,66 mg), citronsko kislino (0,04 mg) in vodo za injekcije.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

emulzija za injiciranje (injekcija)
Bela homogena emulzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo BIMERVAX je indicirano kot poživitevno cepivo za aktivno imunizacijo za preprečevanje COVID-19 pri posameznikih, starih 12 let in več, ki so predhodno prejeli mRNK cepivo proti COVID-19 (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Posamezniki, stari 12 let in več

Vsaj 6 mesecev po predhodnem odmerku mRNK cepiva proti COVID-19 je treba dati en intramuskularni odmerek cepiva BIMERVAX. Med predhodnim prejemom mRNK cepiva in dajanjem cepiva BIMERVAX mora poteči vsaj 6 mesecev (glejte poglavje 5.1). Cepivo BIMERVAX se lahko daje tudi vsaj 6 mesecev po predhodnem cepljenju s poživitvenim cepivom BIMERVAX.

Posamezniki z oslabiljenim imunskim sistemom

V skladu z uradnimi priporočili se lahko dodatni odmerki dajejo posameznikom s hudo oslabiljenim imunskim sistemom, glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Starejša populacija

Odmerka pri starejših osebah, starih ≥ 65 let, ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost cepiva BIMERVAX pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Cepivo BIMERVAX je samo za intramuskularno uporabo, po možnosti v deltoidno mišico nadlahti.

Tega cepiva se ne sme dajati intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Cepiva se v isti injekcijski brizgi ne sme mešati z drugimi cepivi ali zdravili.

Za previdnostne ukrepe, ki jih je treba sprejeti pred dajanjem cepiva, glejte poglavje 4.4.

Za navodila glede rokovanja s cepivom in odstranjevanja cepiva glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

Preobčutljivost in anafilaksa

Pri cepivih proti COVID-19 so poročali o anafilaktičnih dogodkih. V primeru anafilaktične reakcije po cepljenju mora biti vedno na voljo ustrezno zdravljenje in nadzor.

Po cepljenju je priporočljivo vsaj 15-minutno natančno opazovanje.

Osebe, ki so po predhodnem odmerku cepiva BIMERVAX doživele anafilaksijo, ne smejo prejeti nobenega dodatnega odmerka cepiva.

S tesnobo povezane reakcije

S tesnobo povezane reakcije, vključno z vazovagalnimi reakcijami (sinkopa), hiperventilacijo ali reakcijami zaradi stresa, se lahko pojavijo v povezavi s cepljenjem kot psihogeni odziv na injiciranje z iglo. Pomembno je, da so v izogib poškodbam zaradi omedlevice uveljavljeni previdnostni ukrepi.

Sočasna bolezen

Cepljenje je treba preložiti pri posameznikih, ki trpijo zaradi akutne hude febrilne bolezni ali akutne okužbe. Prisotnost manjše okužbe in/ali blago zvišane telesne temperature ni razlog za odlog cepljenja.

Trombocitopenija in motnje koagulacije

Kot pri drugih intramuskularnih injekcijah je treba cepivo dajati previdno pri posameznikih, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje, ali pri osebah s trombocitopenijo ali katero koli koagulacijsko motnjo (kot je hemofilija), ker se lahko po intramuskularni uporabi pri teh posameznikih pojavijo krvavitve ali modrice.

Posamezniki z oslabljenim imunskim sistemom

Na voljo so omejeni podatki o imunogenosti in varnosti cepiva, kadar se cepivo daje posameznikom z oslabljenim imunskim sistemom, vključno z osebami, ki prejemajo imunosupresive (glejte poglavje 5.1). Učinkovitost cepiva BIMERVAX je lahko pri posameznikih z oslabljenim imunskim sistemom manjša.

Trajanje zaščite

Trajanje zaščite, ki jo zagotavlja cepivo, ni znano, saj se še vedno ugotavlja s potekajočimi kliničnimi preskušanji.

Omejitve učinkovitosti cepiva

Kot pri vsakem cepivu tudi cepljenje z cepivom BIMERVAX morda ne bo zaščitilo vseh cepljenih oseb.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Kalij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

Natrij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Polisorbat 80

En odmerek tega cepiva vsebuje 1,18 mg polisorbata 80. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasne uporabe cepiva BIMERVAX z drugimi cepivi niso preučili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni izkušenj z uporabo cepiva BIMERVAX pri nosečnicah. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3).

O uporabi cepiva BIMERVAX med nosečnostjo je treba razmisliti le, če so možne koristi večje od možnih tveganj za mater in plod.

Dojenje

Ni znano, ali se cepivo BIMERVAX izloča v materino mleko.

Učinkov na dojenega novorojenčka/dojenčka ni pričakovati, saj je sistemska izpostavljenost doječe matere cepivu BIMERVAX zanemarljiva.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo BIMERVAX nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa lahko nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8, začasno vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Posamezniki, stari 18 let in več

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali po pozitivnem odmerku s cepivom BIMERVAX pri odraslih posameznikih, ki so prejeli primarno serijo s cepivom mRNA COVID-19, so bili bolečina na mestu injiciranja (82,9 %), glavobol (30,9 %), utrujenost (31,1 %) in mialgija (20,7 %). Mediano trajanje lokalnih in sistemskih neželenih učinkov je bilo 1–3 dni. Večina neželenih učinkov se je pojavila v 3 dneh po cepljenju in so bili blagi do zmerni.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali po dodatnem pozitivnem odmerku cepiva BIMERVAX kot četrtem odmerku, so bili bolečina na mestu injiciranja (79,9 %), glavobol (25,0 %) in utrujenost (25,0 %). Mediano trajanje lokalnih in sistemskih neželenih učinkov je bilo 1–3 dni. Večina neželenih učinkov se je pojavila v 3 dneh po cepljenju, bili pa so blagi do zmerni.

Mladostniki, stari od 12 do 17 let

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali po pozitivnem odmerku cepiva BIMERVAX pri mladostnikih, so bili bolečina na mestu injiciranja (77,5 %), glavobol (28,3 %), utrujenost (29,3 %) in splošno slabo počutje (22,5 %). Mediana trajanja lokalnih in sistemskih neželenih učinkov je bila 1 do 3 dni. Večina neželenih učinkov se je pojavila v 2 dneh po cepljenju in so bili blagi do zmerni.

Seznam neželenih učinkov

Spodaj predstavljeni varnostni profil temelji na združenih varnostnih podatkih, pridobljenih v dveh kliničnih preskušanjih faze 2b in 3 skupno 3156 posamezniki, stari 18 let in več, ki so en pozitivni odmerek cepiva BIMERVAX prejeli vsaj 3 mesece po predhodnem cepljenju proti COVID-19. Mediano trajanje varnostnega spremljanja je bilo 12 mesecev za 99,4 % posameznikov in 6 mesecev za 0,6 % posameznikov.

Varnost dodatnega pozitivnega odmerka cepiva BIMERVAX kot četrtega odmerka so ocenili pri 288 posameznikih, starih 18 let in več, ki so prejeli 3 odmerke mRNA cepiva proti COVID-19 (tozinameran) ali 2 odmerka mRNA cepiva proti COVID-19 (tozinameran) in 1 odmerek cepiva BIMERVAX ter ki so prejeli dodatni pozitivni odmerek cepiva BIMERVAX med 6 in 12 meseci po tretjem predhodnem odmerku.

Varnost pozitivnega odmerka cepiva BIMERVAX pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let, temelji na varnostnih podatkih iz kliničnega preskušanja faze 3 in potekajočega kliničnega preskušanja faze 2b. Skupno 276 udeležencev, z anamnezo predhodne okužbe s SARS-CoV-2 in brez nje, je prejelo pozitivni odmerek cepiva BIMERVAX vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku primarne serije.

Neželeni učinki, opaženi med kliničnimi preskušnji, so navedeni spodaj glede na naslednje kategorije pogostosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki

($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki cepiva BIMERVAX v kliničnih preskušanjih pri posameznikih, starih 12 let in več

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		limfadenopatija ^a			
Bolezni živčevja	glavobol		omotica somnolenca	parestezija hipestezija	
Srčne bolezni					perikarditis ^c
Bolezni prebavil		driska bruhanje navzea		odinofagija bolečina v trebuhu ^b	
Bolezni kože in podkožja			pruritus	urtikarija hladen pot izpuščaj eritem	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija		artralgija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina na mestu injiciranja utrujenost	oteklina na mestu injiciranja eritem na mestu injiciranja zatrldina na mestu injiciranja pireksija pazdušna bolečina	astenija mrzlica splošno slabo počutje pruritus na mestu injiciranja	modrice na mestu injiciranja preobčutljivost na mestu injiciranja	

^a Ta izraz je vključeval tudi dogodke, ki so bili poročani kot limfadenitis

^b Ta izraz je vključeval tudi dogodke, ki so bili poročani kot bolečine v zgornjem in spodnjem delu trebuha

^c Na podlagi enega samega dogodka med kliničnimi preskušnji

Pediatrska populacija

Zatrldina na mestu injiciranja, splošno slabo počutje, pazdušne bolečine in artralgija so se pri mladostnikih pojavljali pogosteje kot pri odraslih, pri čemer so bili pri mladostnikih zelo pogosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#), in vnesejo številko serije/lota, če je na voljo.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo spremljati vitalne funkcije in uvesti morebitno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cepiva, cepiva proti Covid-19, oznaka ATC: J07BN04

Mehanizem delovanja

Cepivo BIMERVAX je rekombinantno proteinsko cepivo z učinkovino (antigenom), ki je rekombinantni fuzijski dimer vezavne domene receptorja (RBD) proteina bodice virusa SARS-CoV-2. Po dajanju se tako na humoralni kot celični ravni ustvari imunski odziv proti antigenu SARS-CoV-2 RBD. Nevtralizirajoča protitelesa proti domeni RBD SARS-CoV-2 preprečujejo vezavo RBD na celični cilj ACE2, s čimer blokirajo fuzijo membrane in virusno okužbo. Poleg tega cepivo BIMERVAX sproži imunski odziv T-celic, specifičen za antigen, kar lahko prispeva k zaščiti proti COVID-19.

Učinkovitost

Na učinkovitost cepiva BIMERVAX so sklepali s pristopom imunopremositve (immunobridging) v primerjavi z odobrenim cepivom proti COVID-19, za katerega je bila učinkovitost cepiva ugotovljena.

Imunogenost

Posamezniki, stari 16 let in več

Imunogenost cepiva BIMERVAX je bila ocenjena v enem ključnem multicentričnem kliničnem preskušanju faze 2b (študija HIPRA-HH-2) in v enem multicentričnem kliničnem preskušanju faze 3 (študija HIPRA-HH-5).

HIPRA-HH-2

Študija HIPRA-HH-2 je dvojno slepo, randomizirano, aktivno nadzorovano, multicentrično, klinično preskušanje neinferiornosti faze 2b za oceno imunogenosti in varnosti poživitvenega cepljenja s cepivom BIMERVAX v primerjavi s mRNK cepivom proti COVID-19 (tozinameran) pri odraslih, ki so bili v celoti cepljeni z mRNK cepivom proti COVID-19 vsaj 6 mesecev pred vključitvijo. Iz tega kliničnega preskušanja 2. faze so bile izključene nosečnice, posamezniki z oslabljenim imunskim sistemom ali tisti, ki so v zadnjih 12 tednih prejeli imunosupresive, in posamezniki s predhodno okužbo s COVID-19. Udeleženci so morali imeti pred študijo tudi najmanj 3-mesečni interval po prejemu katere koli imunoterapije (monoklonska protitelesa, plazma).

Skupno je bilo cepljenih 765 preiskovancev; 513 preiskovancev je prejelo cepivo BIMERVAX, 252 preiskovancev pa je prejelo mRNK cepivo proti COVID-19 (tozinameran). Analiziranih je bilo skupaj 751 preiskovancev (504 preiskovancev, cepljenih s cepivom BIMERVAX, in 247 preiskovancev, cepljenih z mRNK cepivom proti COVID-19), izključeni pa so bili tisti, ki so imeli pozitiven test na COVID-19 v 14 dneh od prejema poživitvenega odmerka. Randomizacija je bila stratificirana glede na starostno skupino (18–64 let v primerjavi z ≥ 65 let). Mediana starosti je bila 42 let (razpon: od 19 do 76 let), s podobnimi starostnimi razponi v obeh krakih cepljenja, vključno s 7,4 % oziroma 7,1 % preiskovancev, starih 65 let in več, v skupinah s cepivom BIMERVAX oziroma mRNK cepivom proti COVID-19.

Imunogenost poživitvenega odmerka cepiva BIMERVAX je temeljila na oceni geometrijskih srednjih vrednosti titrov (GMT-geometric mean titre) nevtralizirajočih protiteles, merjenih s psevdovirionskim testom nevtralizacije (PBNA-pseudovirion-based neutralisation assay) proti sevu SARS-CoV-2 (D614G) in različicam beta, delta in omikron BA.1. Razmerje GMT je rezultat vrednosti GMT (ID_{50}) mRNK cepiva proti COVID-19 (tozinameran)/cepiva BIMERVAX. Na neinferiornost cepiva BIMERVAX v primerjavi z mRNK cepivom proti COVID-19 (tozinameran) se sklepa, če je zgornja meja dvostranskega 95-% intervala zaupanja razmerja GMT $< 1, 4$. Na superiornost cepiva BIMERVAX v primerjavi z mRNK cepivom proti COVID-19 (tozinameran) se sklepa, če je zgornja

meja dvostranskega 95-% intervala zaupanja razmerja GMT < 1,0 (glejte preglednico 2, stolpec Razmerje GMT).

Preglednica 2: Razmerje GMT po poživitvenem odmerku za cepivo BIMERVAX v primerjavi z mRNK cepivom proti COVID-19 (tozinameran) z nevtralizacijskimi titri (PBNA) proti SARS-CoV-2 (sev D614G), beta, delta in omikron BA.1 na 14., 28., 98. in 182. dan po poživitvenem odmerku (populacija po protokolu)

	BIMERVAX N=504		mRNK cepivo proti COVID-19 (tozinameran) N=247		mRNK cepivo proti COVID-19 (tozinameran) / BIMERVAX
	GMT	95-% IZ	GMT	95-% IZ	Razmerje GMT (95-% IZ)
14. dan po poživitvenem odmerku					
Sev D614G	1949,44	1696,03; 2240,72	3302,34	2793,60; 3903,73	1,69 (1,44; 2,00)
Beta	4268,18	3701,04; 4922,21	2608,59	2188,98; 3108,63	0,61 (0,51; 0,73)
Delta	1459,98	1282,22; 1662,37	1473,73	1253,18; 1733,10	1,01 (0,85; 1,20)
Omikron BA.1	2032,63	1773,66; 2329,40	1209,23	1019,34; 1434,50	0,59 (0,50; 0,71)
28. dan po poživitvenem odmerku					
Sev D614G	2241,24	1949,80; 2576,24	2947,35	2494,84; 3481,94	1,32 (1,12; 1,55)
Beta	3754,90	3255,80; 4330,50	2437,02	2046,38; 2902,22	0,65 (0,54; 0,78)
Delta	1706,85	1498,96; 1943,58	1508,08	1283,26; 1772,30	0,88 (0,74; 1,05)
Omikron BA.1	1516,12	1322,89; 1737,58	987,53	833,05; 1170,66	0,65 (0,54; 0,78)
98. dan po poživitvenem odmerku (N: BIMERVAX: 78; N: tozinameran: 42, glede na podskupino po protokolu)					
Sev D614G	1193,17	931,14; 1528,94;	1054,61	761,88; 1459,83	0,88 (0,60; 1,30)
Beta	1980,37	1526,63; 2568,98	1150,92	815,99; 1623,32	0,58 (0,39; 0,88)
Delta	1981,10	1547,00; 2537,02	1014,07	730,25; 1408,20	0,51 (0,35; 0,76)
Omikron BA.1	668,25	514,73; 867,56	400,71	283,27; 566,83	0,60 (0,40; 0,91)
182. dan po poživitvenem odmerku					
Sev D614G	1213,44	1055,38; 1395,17	752,09	636,46; 888,74	0,62 (0,53; 0,73)
Beta	2554,58	2214,40; 2947,01	1774,54	1489,68; 2113,88	0,69 (0,58; 0,83)
Delta	2306,86	2025,18; 2627,72	1256,46	1068,85; 1477,02	0,54 (0,46; 0,65)
Omikron BA.1	882,67	769,93; 1011,91	667,30	562,74; 791,28	0,76 (0,63; 0,91)

N: število udeležencev v populaciji v skladu s protokolom.

Okrajšave: GMT = geometrična sredina titra; IZ: intervali zaupanja; PBNA = psevdovirionski test nevtralizacije

Imunogenost dodatnega poživitvenega odmerka cepiva BIMERVAX je bila ocenjena pri skupno 288 posameznikih, starih 18 let in več. Posamezniki so predhodno prejeli serijo 2 odmerkov mRNK cepiva proti COVID-19 (tozinameran) in enega odmerka cepiva BIMERVAX (kohorta 1) ali 3 odmerke mRNK cepiva proti COVID-19 (tozinameran) (kohorta 2), in ki so prejeli tudi dodatni poživitveni odmerek cepiva BIMERVAX med 6 in 12 meseci po prejšnjem odmerku. Med njimi je bilo 190 preiskovancev analiziranih v populaciji učinkovitosti (80 preiskovancev v kohorti 1 in

110 preiskovancev v kohorti 2). Mediana starost je bila 49 let (razpon: od 20 do 82 let), s podobnimi starostnimi razponi v obeh kohortah, vključno z 11,5 % preiskovancev, starih 65 let in več.

Imunogenost cepiva BIMERVAX kot dodatnega poživitvenega odmerka je temeljila na oceni geometrične sredine titrov (GMT-geometric mean titres) nevtralizacijskih protiteles, izmerjenih z nevtralizacijskim testom na osnovi psevdoviriona (PBNA-pseudovirion-based neutralisation assay) proti različicam beta, delta, omikron BA.1 in omikron BA.4/5. Razmerje GMT je rezultat vrednosti GMT (ID₅₀) 3 odmerkov mRNK cepiva proti COVID-19 (tozinameran)/dodatnega poživitvenega odmerka cepiva BIMERVAX, danega po 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19 (tozinameran) ali danega po dveh odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19 in enem odmerku cepiva BIMERVAX. Superiornost dodatnega poživitvenega odmerka s cepivom BIMERVAX je bila izpolnjena, ko je bila zgornja meja dvostranskega 95-odstotnega intervala zaupanja (IZ) razmerja GMT < 1 (glejte preglednico 3, stolpec z razmerjem GMT).

Preglednica 3: Ravni nevtralizacijskih protiteles (PBNA) in razmerje GMT po dodatnem poživitvenem odmerku cepiva BIMERVAX, ki je bil uporabljen po primarni seriji cepljenja z mRNK cepivom proti COVID-19 in poživitvenem odmerku cepiva BIMERVAX (kohorta 1) ali po primarni seriji cepljenja z mRNK cepivom proti COVID-19 in poživitvenem odmerku mRNK cepiva proti COVID-19 (kohorta 2), proti različicam beta, delta, omikron BA.1 in omikron BA.4/5 na 14., 98. in 182. dan po poživitvenem odmerku (na populacijo po protokolu).

Kohorta 1 2 odmerka mRNK cepiva proti COVID-19 + 2 odmerka cepiva BIMERVAX				Kohorta 2 3 odmerki mRNK cepiva proti COVID-19 + 1 odmerek cepiva BIMERVAX		
Po 3. odmerku GMT (95-% IZ) N = 38	Po 4. odmerku GMT (95-% IZ) N = 80	Razmerje GMT (95-% IZ)		Po 3. odmerku GMT (95-% IZ) N = 38	Po 4. odmerku GMT (95-% IZ) N = 110	Razmerje GMT (95-% IZ)
14. dan po poživitvenem odmerku						
Beta	2547,34 (1741,36; 3726,35)	5790,20 (4371,05; 7670,09)	0,44 (0,28; 0,68)	2783,85 (1975,09; 3923,79)	6383,89 (5057,19; 8058,64)	0,44 (0,31; 0,62)
Delta	1565,21 (1041,33; 2352,66)	5199,90 (3752,82; 7204,97)	0,30 (0,20; 0,46)	1637,19 (1130,5; 2370,9)	4085,85 (3057,24; 5460,52)	0,40 (0,28; 0,57)
Omikron BA.1	1528,68 (970,94; 2406,80)	3580,61 (2492,90; 5142,92)	0,43 (0,27; 0,69)	1739,02 (1121,56; 2696,41)	4049,01 (2795,38; 5864,84)	0,43 (0,28; 0,65)
Omikron BA.4/5	1094,55 (720,53; 1662,72)	2945,40 (2216,80; 3913,50)	0,37 (0,22; 0,62)	1295,76 (845,10; 1986,75)	2506,46 (1849,64; 3396,52)	0,52 (0,34; 0,78)
98. dan po poživitvenem odmerku						
Beta	1544,65 (773,99; 3082,64)	4609,95 (3474,24; 6116,91)	0,34 (0,16; 0,69)	1601,47 (849,42; 3019,37)	3743,39 (2951,87; 4747,14)	0,43 (0,23; 0,81)
Delta	1330,09 (672,40; 2631,08)	1864,55 (1343,99; 2586,73)	0,71 (0,36; 1,43)	1102,65 (569,19; 2136,06)	1746,82 (1305,89; 2336,63)	0,63 (0,33; 1,22)
Omikron BA.1	461,12 (214,68; 990,45)	2110,41 (1467,27; 3035,45)	0,22 (0,10; 0,48)	520,63 (242,27; 1118,79)	1980,84 (1371,69; 2860,50)	0,26 (0,12; 0,56)
Omikron BA.4/5	ND	1886,95 (1418,08; 2510,85)	ND	ND	1574,26 (1156,85; 2142,28)	ND
182. dan po poživitvenem odmerku						

Beta	809,61 (555,69; 1179,56)	2415,77 (1814,55; 3216,20)	0,34 (0,22; 0,52)	890,39 (633,9; 1250,6)	2088,80 (1643,29; 2655,08)	0,43 (0,30; 0,60)
Delta	732,92 (489,25; 1097,95)	1309,33 (941,50; 1820,86)	0,56 (0,37; 0,85)	771,85 (534,93; 1113,71)	1337,38 (999,37; 1789,72)	0,58 (0,40; 0,83)
Omikron BA.1	357,34 (227,83; 560,47)	1756,94 (1218,19; 2533,97)	0,20 (0,13; 0,33)	404,87 (262,13; 625,33)	1900,74 (1315,82; 2745,67)	0,21 (0,14; 0,32)
Omikron BA.4/5	ND	1836,26 (1373,92; 2454,19)	ND	ND	1604,42 (1179,06; 2183,22)	ND

N: Število udeležencev z razpoložljivimi podatki za ustrezni opazovani dogodek

Okrajšave: GMT = geometrična sredina titra; IZ = intervali zaupanja; ND = ni določeno

HIPRA-HH-5

Ta študija je potekajoče, odprto, enokračno, multicentrično klinično preskušanje 3. faze za oceno varnosti in imunogenosti poživitvenega cepljenja s cepivom BIMERVAX za preprečevanje COVID-19 pri osebah, cepljenih z več primarnimi shemami cepljenja, s predhodnimi neresnimi okužbami s COVID-19 ali brez njih. Cepivo BIMERVAX je bilo aplicirano vsaj 91 dni po zadnjem odmerku ali vsaj 30 dni po okužbi s COVID-19. Iz tega kliničnega preskušanja 3. faze so bile izključene nosečnice, posamezniki z oslabljenim imunskim sistemom ali tisti, ki so v zadnjih 12 tednih prejeli imunosupresive. Posamezniki so morali imeti pred študijo najmanj 3-mesečni interval po prejemu imunoterapije (monoklonska protitelesa, plazma).

Vmesno poročilo vključuje podatke skupno 2646 preiskovancev, ki so bili cepljeni s cepivom BIMERVAX kot poživitvenim odmerkom pri zdravih posameznikih (starih vsaj 16 let), ki so bili predhodno cepljeni z različnimi cepivi proti COVID-19 (mRNK cepiva proti COVID19: tozinameran in elasomeran, ter adenovirusna vektorska cepiva: cepivo proti COVID-19 (ChAdOx1-S [rekombinantno]) in cepivo proti COVID-19 (Ad26.COV2-S [rekombinantno])). Od tega je bilo v populacijo imunogenosti vključenih 230 (8 %) preiskovancev. V analizi imunogenosti so bili vsi preiskovanci v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19 (tozinameran)/mRNK cepivom proti COVID-19 (tozinameran) stari od 16 do 17 let.

Mediana starost je bila 34,4 leta (razpon: od 16 do 85 let). Preiskovanci so bili uravnoteženi po spolu, 52,49 % moških in 47,47 % žensk.

Imunogenost so izmerili s psevdovirionskim testom nevtralizacije (PBNA) proti sevu SARS-CoV-2 (D614G) in proti sevom beta, delta in omikron BA.1. Podatki o GMT (geometrična sredina titra: ID₅₀) ob izhodišču (pred dajanjem poživitvenega odmerka) in na 14. dan (2 tedna po dajanju poživitvenega odmerka) so navedeni v naslednji preglednici.

Preglednica 4: Geometrična sredina titrov nevtralizirajočih protiteles (GMT) 14 dni po poživitvenem odmerku s cepivom BIMERVAX pri posameznikih, starih vsaj 16 let, glede na analizo po protokolu

	Predhodno uporabljeno mRNK cepivo (tozinameran) Starost 16–17 let N=11		Predhodno uporabljeno vektorsko cepivo (ChAdOx1-S rekombinantno) Starost ≥ 18 let N=40		Predhodno uporabljeno mRNK cepivo Starost ≥ 18 let N=171	
	GMT	95-% IZ	GMT	95-% IZ	GMT	95-% IZ
Pred poživitvenim odmerkom						
Sev D614G	720,10	356,96; 1452,64	288,58	194,56; 428,02	657,49	499,52; 865,43
Beta	471,68	208,39; 1067,60	539,49	345,97; 841,26	497,77	376,98; 657,26
Delta	803,84	376,27; 1717,26	283,75	182,43; 441,35	914,68	657,97; 1271,55
Omikron BA.1	257,99	99,98; 665,71	159,34	94,02; 270,05	221,62	155,51; 315,84
14. dan po poživitvenem odmerku						
Sev D614G	4753,65	2356,45; 9589,48	2298,81	1549,89; 3409,63	4437,27	3371,158; 5840,55
Beta	8820,74	3897,14; 19964,72	5009,47	3212,53; 7811,54	6857,95	5193,76; 9055,38
Delta	7564,79	3541,05; 16160,76	2600,31	1671,78; 4044,56	5811,47	4180,44; 8078,87
Omikron BA.1	5757,43	2231,25; 14856,19	1847,41	1090,05; 3131,00	4379,81	3073,24; 6241,85

N: Število udeležencev z razpoložljivimi podatki za ustrezni opazovani dogodek

Okrajšave: GMT = geometrična sredina titra; IZ: intervali zaupanja

Mladostniki, stari od 12 do 17 let

Imunogenost cepiva BIMERVAX pri posameznikih, starih od 12 do 17 let, so ocenili v multicentričnem kliničnem preskušanju faze 2b (študija HIPRA-HH-3).

HIPRA-HH-3

Ta študija je potekajoča, odprto, nenadzorovano, enokračno, multicentrično, neinferiorno klinično preskušanje faze 2b za oceno varnosti in imunogenosti poživitvenega cepljenja s cepivom BIMERVAX pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let. Cepivo BIMERVAX so dajali vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku primarne serije. Študija HIPRA-HH-3 je izključila mladostnice, ki so bile noseče, in mladostnike, ki so bili imunokompromitirani ali ki so v 90 dneh prejeli imunosupresive. Udeleženci z znano anamnezo okužbe s SARS-CoV-2 so bili izključeni iz analize imunogenosti.

V času vmesne analize je bilo skupaj 240 mladostnikov cepljenih s poživitvenim odmerkom cepiva BIMERVAX. Od tega je bilo za analizo imunogenosti primernih 88 posameznikov. Primarna analiza imunogenosti, merjena s testom nevtralizacije na osnovi Pseudoviriona (PBNA- Pseudovirion-based neutralisation assay), je primerjala geometrijske povprečne titre (GMT- geometric mean titres) nevtralizirajočih protiteles proti Omicron BA.1 s tistimi, ki so jih opazili pri mladih odraslih udeležencih (starih od 18 do 25 let) in tvorijo osrednjo študijo faze 2b pri odraslih (HIPRA-H-2) ob izhodišču in na 14. dan (2 tedna po dajanju poživitvenega odmerka). Pri obeh skupinah udeležencev, vključenih v analizo, ni bilo predhodno dokumentirane anamneze okužbe s SARS-CoV-2.

Podatki o titrih nevtralizirajočih protiteles proti zdravilu Omicron BA.1 ob izhodišču (pred dajanjem poživitvenega odmerka) in na 14. dan po cepljenju so navedeni v naslednji preglednici.

Preglednica 5: Titri nevtralizirajočih protiteles proti Omicron BA.1 v 14 dneh po cepljenju s cepivom BIMERVAX pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let (populacija imunogenosti)

	Statistika	Mladostniki (12–15 let) (N = 61)	Mladostniki (16–17 let) (N = 27)	Skupaj (12–17 let) N = (88)
Izhodišče	Geometrijsko povprečje	1240,77	1457,30	1303,54
	95-odstotni IZ	894,78; 1720,55	984,9; 2156,3	1016,05; 1672,39
14. dan	Geometrijsko povprečje	22 970,81	26 792,00	24 081,34
	95-odstotni IZ	18 033,27; 29 260,25	20 150,31; 35 622,86	19 741,36; 29 375,43
	GMFR	18,51	18,38	18,47
	95-odstotni IZ	13,28; 25,81	13,15; 25,71	14,41; 23,69
	≥ 4-kratna sprememba od izhodišča, n (%)	54 (88,5)	27 (100)	81 (92)
	95-odstotni IZ	77,8; 95,3	87,2; 100	84,3 ; 96,7

N: Število udeležencev z razpoložljivimi podatki za ustrezni opazovani dogodek

Okrajšave: GMFR = Geometrično povprečno tveganje povečanja; IZ: intervali zaupanja

Starejša populacija

Imunogenost zdravila BIMERVAX je bila dokazana pri starejši populaciji (≥ 65 let), vključno z 38 (7,4 %) posamezniki, ki so prejeli cepivo BIMERVAX.

Imunsko oslABLJena populacija

Imunogenost in varnost poživitvenega odmerka cepiva BIMERVAX sta bili ocenjeni v multicentričnem kliničnem odprtem preskušanju faze 2b/3 z eno skupino (HIPRA-HH-4), izvedenem na odraslih z obstoječimi boleznimi z imunosupresijo, med katerimi so bili bolniki, okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) in s stabilno ravno T-celic $CD4 < 400/mm^3$ v zadnjih 6 mesecih, bolniki s presajenimi ledvicami, ki so prejeli vzdrževalno imunosupresivno zdravljenje, bolniki na hemodializi/peritonealni dializi, bolniki z nezadostnim številom primarnih protiteles, ki so prejeli nadomestno zdravljenje z IgG, in bolniki z avtoimunskimi boleznimi, ki so se zdravili z rituksimabom/okrelizumabom. Poživitveni odmerek cepiva BIMERVAX je bil dan vsaj 91 dni po 3 predhodnih odmerkih cepiva proti covidu-19 ali po 2 odmerkih in dokumentirani anamnezi covid-19. Udeleženci z anamnezo covid-19 so bili lahko vključeni, če so bili diagnosticirani vsaj 91 dni pred vključitvijo.

Skupno je bilo s poživitvenim odmerkom cepiva BIMERVAX, cepljenih 238 posameznikov, analiziranih pa je bilo skupno 228 udeležencev, razen tistih, ki so bili v 14 dneh po poživitvenem odmerku pozitivni na covid-19. Mediana starost je bila 56 let (razpon: od 21 do 90 let).

Imunogenost so izmerili s testom nevtralizacije na osnovi psevdoviriona (PBNA) proti sevu SARS-CoV-2 (D614G) ter proti različicam beta in omikron BA.1 in BA.4/5 do 12 mesecev po poživitvenem odmerku v vseh preučevanih imunosupresivnih boleznih, razen pri osebam s potrjeno okužbo z virusom HIV, pri katerih je bila imunogenost izmerjena s testom nevtralizacije virusa (VNA) proti sevu SARS-CoV-2 (D614G) in proti različici omikron BA.2. Poživitveni odmerek cepiva BIMERVAX je povečal humoralni imunski odziv pri vseh imunosupresivnih boleznih, razen pri osebam z avtoimunskimi boleznimi, ki so se zdravile z rituksimabom/okrelizumabom. Vendar primerjava z imunokompetentnimi osebami za obveščanje o velikosti potencialne razlike v zvezi z imunskimi odzivi ni bila izvedena. Zato klinični pomen imunskih odzivov, o katerih so poročali pri posameznikih z oslABLJenim imunskim sistemom, ni znan.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s cepivom BIMERVAX za eno ali več podskupin pediatrične populacije za preprečevanje COVID-19 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Genotoksičnost in kancerogeni potencial

Genotoksičnosti in kancerogenega potenciala cepiva BIMERVAX niso ovrednotili. Za komponente cepiva se ne pričakuje, da bi imele genotoksičen ali kancerogeni potencial.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študija vpliva na razvoj in sposobnost razmnoževanja je bila izvedena pri podganjih samicah in samcih pred parjenjem in med brejostjo. Cepivo BIMERVAX so podganam samicam intramuskularno dali štirikrat (v odmerku, ki ustreza polnemu odmerku pri človeku), in sicer 21 in 14 dni pred parjenjem, ter na 9. in 19. dan brejosti. Samci so prejeli tri odmerke; 35, 28 in 6 dni pred parjenjem. S cepivom povezanih neželenih učinkov na plodnost, brejost/laktacijo ali razvoj zarodka/ploda in potomcev niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev fosfat dodekahidrat
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
kalijev klorid
voda za injekcije

Za adjuvans glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati ali razredčiti z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta večodmerna viala

21 mesecev pri 2 °C –8 °C.

Prebodena večodmerna viala

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana 6 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C od prvega prebodenja z iglo.

Z mikrobiološkega vidika je treba cepivo po prvem odprtju (prvo prebodenje z iglo) uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja in pogoje med uporabo odgovoren uporabnik.

Enoodmerna viala

1 leto pri 2 °C –8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja večodmerne viala po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Večodmerna viala

5 ml emulzije v večodmerni viali (steklo tipa I), zaprti z elastomernim zamaškom in aluminijastim tesnilom, opremljenim s plastično odstranljivo zaporko.

Ena večodmerna viala vsebuje 10 odmerkov po 0,5 ml

Velikost pakiranja: 10 večodmernih vial.

Enoodmerna viala

0,5 ml emulzije v enoodmerni viali (steklo tipa I), zaprti z elastomernim zamaškom tipa I in aluminijastim tesnilom, opremljenim s plastično odstranljivo zaporko.

Ena enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,5 ml.

Velikosti pakiranja: 5, 10 ali 20 enoodmernih vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Navodila za rokovanje s cepivom in njegovo apliciranje

Za zagotovitev sterilnosti vsakega odmerka mora s cepivom ravnati zdravstveni delavec z aseptično tehniko.

Priprava za uporabo

- Cepivo je pripravljeno za uporabo.
- Neodprto cepivo shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in ga hranite v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Vialo s cepivom vzemite iz zunanje ovojnine tik pred uporabo.
- Po prvem prebodenju večodmerne viala na označeno mesto na nalepki viala zabeležite datum in čas, ko jo je treba zavreči (6 ur po prvem prebodenju).

Preglejte vialo

- Nežno zavrtite vialo pred prvim odvzemom cepiva, večodmerno vialo tudi med vsakim odvzemom cepiva. Ne stresajte.
- Vsaka viala vsebuje belo in homogeno emulzijo.
- Cepivo pred dajanjem vizualno preglejte glede delcev in/ali obarvanja. Če kaj od tega opazite, ne aplicirajte cepiva.

Apliciranje cepiva

- Vsaka viala vsebuje presežek, ki zagotavlja ekstrakcijo največ 10 odmerkov (večodmerna viala) ali 1 odmerka (enoodmerna viala) po 0,5 ml. Zavrzite morebitno preostalo cepivo v enoodmerni viali ali večodmerni viali po ekstrakciji 10 odmerkov.
- Vsak 0,5-mililitrski odmerek se izvleče v sterilno iglo in sterilno injekcijsko brizgo in se ga aplicira z intramuskularno injekcijo, po možnosti v deltoidno mišico nadlahti.
- Ko je cepivo v injekcijski brizgi, je stabilno vsaj 6 ur, shranjeno v hladilniku ali pri sobni temperaturi (< 25 °C).
- Cepiva se v isti injekcijski brizgi ne sme mešati z drugimi cepivi ali zdravili.
- Ne združujte presežnega cepiva iz več vial.

Shranjevanje po prvem prebodenju večodmerne viala z iglo

- Po prvem prebodenju odprto večodmerno vialo shranjujte pri 2 °C–8 °C največ 6 ur.

Če cepiva ne uporabite v 6 urah po prvem prebodenju večodmerne viala, ga zavrzite, glejte poglavje 6.3.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. marec 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

BIMERVAX XBB.1.16 emulzija za injiciranje
cepivo proti COVID-19 (rekombinantno, z adjuvansom)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

To je enododmerna viala, ki vsebuje 1 odmerek po 0,5ml.

En odmerek (0,5 ml) vsebuje 40 damlekovateina z adjuvansom SQBA.

Damlekovatein je rekombinantni fuzijski homodimer receptorjeve domene za vezavo (RBD-receptor binding domain) proteina bodice virusa SARS-CoV-2 (seva Omikron XBB.1.16-XBB.1.16), pridobljen v celični liniji ovarijev kitajskega hrčka (CHO) s tehnologijo rekombinantne DNK z uporabo plazmidnega ekspresijskega vektorja.

Adjuvans SQBA vsebuje na 0,5-mililitrski odmerek: skvalen (9,75 mg), polisorbitat 80 (1,18 mg), sorbitan trioleat (1,18 mg), natrijev citrat (0,66 mg), citronsko kislino (0,04 mg) in vodo za injekcije.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

emulzija za injiciranje (injekcija)
Bela homogena emulzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo BIMERVAX XBB.1.16 je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje covid-19, ki ga povzroči SARS-CoV-2, namenjeno pa je posameznikom od 12. leta starosti.

Cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Posamezniki, stari 12 let in več

Enkratni intramuskularni (0,5-ml) odmerek cepiva BIMERVAX XBB.1.16 je treba dati ne glede na predhodno stanje cepljenja proti covidu-19 (glejte poglavje 5.1).

Posameznike, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti covidu-19, je treba s cepivom BIMERVAX XBB.1.16 cepiti vsaj 6 mesecev po prejemu zadnjega odmerka cepiva proti covidu-19.

Posamezniki z oslabljenim imunskim sistemom

V skladu z uradnimi priporočili se lahko dodatni odmerki dajejo posameznikom s hudo oslabljenim imunskim sistemom, glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Starejši

Odmerka pri starejših osebah, starih ≥ 65 let, ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost cepiva BIMERVAX XBB.1.16 pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Cepivo BIMERVAX XBB.1.16 je samo za intramuskularno uporabo, po možnosti v deltoidno mišico nadlahti.

Tega cepiva se ne sme dajati intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Cepiva se v isti injekcijski brizgi ne sme mešati z drugimi cepivi ali zdravili.

Za previdnostne ukrepe, ki jih je treba sprejeti pred dajanjem cepiva, glejte poglavje 4.4.

Za navodila glede rokovanja s cepivom in odstranjevanja cepiva glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

Preobčutljivost in anafilaksa

Pri cepivih proti COVID-19 so poročali o anafilaktičnih dogodkih. V primeru anafilaktične reakcije po cepljenju mora biti vedno na voljo ustrezno zdravljenje in nadzor.

Po cepljenju je priporočljivo vsaj 15-minutno natančno opazovanje.

Osebe, ki so po predhodnem odmerku cepiva BIMERVAX doživele anafilaksijo, ne smejo prejeti nobenega dodatnega odmerka cepiva.

S tesnobo povezane reakcije

S tesnobo povezane reakcije, vključno z vazovagalnimi reakcijami (sinkopa), hiperventilacijo ali reakcijami zaradi stresa, se lahko pojavijo v povezavi s cepljenjem kot psihogeni odziv na injiciranje z iglo. Pomembno je, da so v izogib poškodbam zaradi omedlevice uveljavljeni previdnostni ukrepi.

Sočasna bolezen

Cepljenje je treba preložiti pri posameznikih, ki trpijo zaradi akutne hude febrilne bolezni ali akutne okužbe. Prisotnost manjše okužbe in/ali blago zvišane telesne temperature ni razlog za odlog cepljenja.

Trombocitopenija in motnje koagulacije

Kot pri drugih intramuskularnih injekcijah je treba cepivo dajati previdno pri posameznikih, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje, ali pri osebah s trombocitopenijo ali katero koli koagulacijsko

motnjo (kot je hemofilija), ker se lahko po intramuskularni uporabi pri teh posameznikih pojavijo krvavitve ali modrice.

Posamezniki z oslabljenim imunskim sistemom

Na voljo so omejeni podatki o imunogenosti in varnosti cepiva, kadar se cepivo daje posameznikom z oslabljenim imunskim sistemom, vključno z osebami, ki prejemajo imunosupresive (glejte poglavje 5.1). Učinkovitost cepiva BIMERVAX XBB.1.16 je lahko pri posameznikih z oslabljenim imunskim sistemom manjša.

Trajanje zaščite

Trajanje zaščite, ki jo zagotavlja cepivo, ni znano, saj se še vedno ugotavlja s potekajočimi kliničnimi preskušnji.

Omejitve učinkovitosti cepiva

Kot pri vsakem cepivu tudi cepljenje z cepivom BIMERVAX XBB.1.16 morda ne bo zaščitilo vseh cepljenih oseb.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Kalij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

Natrij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Polisorbat 80

En odmerek tega cepiva vsebuje 1,18 mg polisorbata 80. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasne uporabe cepiva BIMERVAX XBB.1.16 z drugimi cepivi niso preučili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni izkušenj z uporabo cepiva BIMERVAX XBB.1.16 pri nosečnicah. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3).

O uporabi cepiva BIMERVAX XBB.1.16 med nosečnostjo je treba razmisliti le, če so možne koristi večje od možnih tveganj za mater in plod.

Dojenje

Ni znano, ali se cepivo BIMERVAX XBB.1.16 izloča v materino mleko.

Učinkov na dojenega novorojenčka/dojenčka ni pričakovati, saj je sistemska izpostavljenost doječe matere cepivu BIMERVAX XBB.1.16 zanemarljiva.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo BIMERVAX XBB.1.16 nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa lahko nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8, začasno vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

BIMERVAX (originalna, heterodimerna seva B.1.351 in B.1.1.7)

Posamezniki, stari 18 let in več

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali po pozitivnem odmerku s cepivom BIMERVAX pri odraslih posameznikih, ki so prejeli primarno serijo s cepivom mRNA COVID-19, so bili bolečina na mestu injiciranja (82,9 %), glavobol (30,9 %), utrujenost (31,1 %) in mialgija (20,7 %). Mediano trajanje lokalnih in sistemskih neželenih učinkov je bilo 1–3 dni. Večina neželenih učinkov se je pojavila v 3 dneh po cepljenju in so bili blagi do zmerni.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali po dodatnem pozitivnem odmerku cepiva BIMERVAX kot četrtem odmerku, so bili bolečina na mestu injiciranja (79,9 %), glavobol (25,0 %) in utrujenost (25,0 %). Mediano trajanje lokalnih in sistemskih neželenih učinkov je bilo 1–3 dni. Večina neželenih učinkov se je pojavila v 3 dneh po cepljenju, bili pa so blagi do zmerni.

Mladostniki, stari od 12 do 17 let

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali po pozitivnem odmerku cepiva BIMERVAX pri mladostnikih, so bili bolečina na mestu injiciranja (77,5 %), glavobol (28,3 %), utrujenost (29,3 %) in splošno slabo počutje (22,5 %). Mediana trajanja lokalnih in sistemskih neželenih učinkov je bila 1 do 3 dni. Večina neželenih učinkov se je pojavila v 2 dneh po cepljenju in so bili blagi do zmerni.

BIMERVAX XBB.1.16 (BIMERVAX s prilagoditvijo za sev omikron XBB.1.16)

Varnost cepiva BIMERVAX XBB.1.16 je povzeta iz podatkov o varnosti cepiva BIMERVAX (originalna, heterodimerna seva B.1.351 in B.1.1.7) in podatkov o varnosti iz kliničnega preskušanja prilagojenega cepiva BIMERVAX XBB.1.16.

Skupni varnostni profil za pozitivni odmerek cepiva BIMERVAX XBB.1.16 je bil podoben kot pri pozitivnem odmerku cepiva BIMERVAX (originalna, heterodimerna seva B.1.351 in B.1.1.7). Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili bolečina na mestu vboda (68,11 %), glavobol (23,42 %), utrujenost (19,60 %) in mialgija (13,62 %). Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih. Za pozitivni odmerek cepiva BIMERVAX XBB.1.16 niso odkrili novih neželenih učinkov.

Seznam neželenih učinkov

Spodaj predstavljeni varnostni profil temelji na združenih varnostnih podatkih, pridobljenih v dveh kliničnih preskušanjih faze 2b in 3 s skupno 3156 posamezniki, starimi 18 let in več, ki so en pozitivni odmerek cepiva BIMERVAX prejeli vsaj 3 mesece po predhodnem cepljenju proti COVID-19. Mediano trajanje varnostnega spremljanja je bilo 12 mesecev za 99,4 % posameznikov in 6 mesecev za 0,6 % posameznikov.

Varnost dodatnega poživitvenega odmerka cepiva BIMERVAX kot četrtega odmerka so ocenili pri 288 posameznikih, starih 18 let in več, ki so prejeli 3 odmerke mRNA cepiva proti COVID-19 (tozinameran) ali 2 odmerka mRNA cepiva proti COVID-19 (tozinameran) in 1 odmerek cepiva BIMERVAX ter ki so prejeli dodatni poživitveni odmerek cepiva BIMERVAX med 6 in 12 meseci po tretjem predhodnem odmerku.

Varnost poživitvenega odmerka cepiva BIMERVAX pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let, temelji na varnostnih podatkih iz kliničnega preskušanja faze 3 in potekajočega kliničnega preskušanja faze 2b. Skupno 276 udeležencev, z anamnezo predhodne okužbe s SARS-CoV-2 in brez nje, je prejelo poživitveni odmerek cepiva BIMERVAX vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku primarne serije.

Varnost poživitvenega odmerka cepiva BIMERVAX XBB.1.16 je bila ocenjena v kliničnem preskušanju faze 2b/3, v katerega so bili vključeni posamezniki, stari 18 let in več, ki so bili s cepivom na osnovi mRNA v celoti cepljeni proti covidu-19 vsaj 6 mesecev pred prejemom poživitvenega odmerka cepiva BIMERVAX XBB.1.16. Podatki o varnosti iz te študije so na voljo za 602 posameznika, ki sta prejela poživitveni odmerek cepiva BIMERVAX XBB.1.16, mediani čas spremljanja pa je bil 6 mesecev.

Neželeni učinki, opaženi med kliničnimi preskušnji, so navedeni spodaj glede na naslednje kategorije pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki cepiva BIMERVAX v kliničnih preskušanjih pri posameznikih, starih 12 let in več

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		limfadenopatija ^a			
Bolezni živčevja	glavobol		omotica somnolenca	parestezija hipestezija	
Srčne bolezni					perikarditis ^c
Bolezni prebavil		driska bruhanje navzea		odinofagija bolečina v trebuhu ^b	
Bolezni kože in podkožja			pruritus	urtikarija hladen pot izpuščaj eritem	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija		artralgija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina na mestu injiciranja utrujenost	oteklina na mestu injiciranja eritem na mestu injiciranja zatrldina na mestu injiciranja pireksija pazdušna bolečina	astenija mrzlica splošno slabo počutje pruritus na mestu injiciranja	modrice na mestu injiciranja preobčutljivost na mestu injiciranja	

^a Ta izraz je vključeval tudi dogodke, ki so bili poročani kot limfadenitis

^b Ta izraz je vključeval tudi dogodke, ki so bili poročani kot bolečine v zgornjem in spodnjem delu trebuha

^c Na podlagi enega samega dogodka med kliničnimi preskušnji

Pediatrična populacija

Zatrldina na mestu injiciranja, splošno slabo počutje, pazdušne bolečine in artralgija so se pri mladostnikih pojavljali pogosteje kot pri odraslih, pri čemer so bili pri mladostnikih zelo pogosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#), in vnesejo številko serije/lota, če je na voljo.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo spremljati vitalne funkcije in uvesti morebitno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cepiva, cepiva proti Covid-19, oznaka ATC: J07BN04

Mehanizem delovanja

Cepivo BIMERVAX je rekombinantno proteinsko cepivo z učinkovino (antigenom), ki je rekombinantni fuzijski dimer vezavne domene receptorja (RBD) proteina bodice virusa SARS-CoV-2. Po dajanju se tako na humoralni kot celični ravni ustvari imunski odziv proti antigenu SARS-CoV-2 RBD. Nevtralizirajoča protitelesa proti domeni RBD SARS-CoV-2 preprečujejo vezavo RBD na celični cilj ACE2, s čimer blokirajo fuzijo membrane in virusno okužbo. Poleg tega cepivo BIMERVAX sproži imunski odziv T-celic, specifičen za antigen, kar lahko prispeva k zaščiti proti COVID-19.

Učinkovitost

Učinkovitost damlekovatein je bila dokazana z imunsko premostitvijo imunskega odziva na odobreno cepivo XBB proti covidu-19, za katerega je bila ugotovljena učinkovitost cepiva.

Imunogenost

BIMERVAX XBB.1.16 (BIMERVAX s prilagoditvijo za sev omikron XBB.1.16)

Imunogenost damlekovateina je bila ocenjena v kliničnem preskušanju HIPRA-HH-14, dvojno slepem, randomiziranem, aktivno nadzorovanem, multicentričnem kliničnem preskušanju neinferiornosti faze 2b/3 v katerem so ocenili varnost, prenašanje in imunogenost pozitivnega cepljenja z damlekovateinom v primerjavi s prilagojenim cepivom na osnovi mRNK proti covidu-19 (rakstozinameran) pri odraslih, ki so bili proti covidu-19 s cepivom na osnovi mRNK v celoti cepljeni vsaj 6 mesecev pred vključitvijo.

Iz tega kliničnega preskušanja faze 2b/3 so bili izključene nosečnice, imunskokompromitirani posamezniki in posamezniki, ki so v zadnjih 90 dneh prejeli imunosupresive ali predhodno prilagojeno cepivo Omikron XBB, ter posamezniki pri katerih je bila okužba s covid-19 potrjena v preteklih 6

mesecih. Posamezniki so morali imeti pred študijo najmanj 3-mesečni interval po prejemu imunoterapije (monoklonska protitelesa, plazma).

Na presečni datum vmesne analize je bilo cepljenih skupaj 800 800 posameznikov. V analizo imunogenosti je bilo vključenih 599 preiskovancev (406 preiskovancev, cepljenih z damlekovateinom, in 193 preiskovancev, cepljenih s cepivom proti covidu-19 na osnovi mRNK (rakstozinameran)). Udeleženci so bili pred randomizacijo stratificirani po starostnih skupinah in po številu predhodno prejetih odmerkov (3 ali ≥ 4 odmerki). Mediana starost je bila 45 let (razpon: od 18 do 88 let) s podobnimi starostnimi razponi v skupinah za obe cepivi, pri čemer je bilo v skupini z damlekovateinom 13,6 % preiskovancev starih 60 let in več, v skupini s cepivom proti covidu-19 na osnovi mRNK (rakstozinameran) pa 11,7 %. Večina preiskovancev je prejela 3 (66,9 %) ali 4 (33,0 %) predhodne odmerke cepiva proti covidu-19 na osnovi mRNK.

Imunogenost požitvenega odmerka damlekovateina je temeljila na oceni geometrijskih srednjih titrov (GMT-geometric mean titre) nevtralizirajočih protiteles, merjenih s testom nevtralizacije psevdoviriona (PBNA-pseudovirion-based neutralisation assay), proti SARS-CoV-2 seva omikron XBB.1.16 (primarna končna točka učinkovitosti) in seva omikron XBB.1.5, ter vezalnih protiteles ob izhodišču in na 14. dan. Razmerje GMT je rezultat vrednosti GMT (ID_{50}) cepiva proti covidu-19 na osnovi mRNK (rakstozinameran)/damlekovateina. Neinferiornost damlekovateina v primerjavi s cepivom proti covidu-19 na osnovi mRNK (rakstozinameran) je ugotovljena, če je zgornja meja obojestranskega 95-odstotnega intervala zaupanja razmerja GMT $< 1,5$. Superiornost damlekovateina v primerjavi s cepivom proti covidu-19 na osnovi mRNK (rakstozinameran) je ugotovljena, če je zgornja meja obojestranskega 95-odstotnega intervala zaupanja razmerja GMT $< 1,0$ (glejte preglednico 2, stolpec z razmerjem GMT). Superiornost damlekovateina je bila dosežena za vse preizkušane različice.

Preglednica 2: Razmerje GMT po požitvenem odmerku za cepivo BIMERVAX XBB.1.16 (damlekovatein) v primerjavi s cepivom proti covidu-19 na osnovi mRNK (rakstozinameran) z nevtralizacijskimi titri (PBNA) v primerjavi s cepivi proti SARS-CoV-2 seva XBB.1.16 in seva XBB.1.5 ob izhodišču in 14. dan po požitvenem odmerku

	BIMERVAX XBB.1.16 (damlekovatein) N=406		mRNK cepivo proti COVID-19 (rakstozinameran) N=193		mRNK cepivo proti COVID-19 (rakstozinameran) / BIMERVAX XBB.1.16
	GMT	95-% IZ	GMT	95-% IZ	Razmerje GMT (95-% IZ)
izhodišče					
Omikron XBB.1.16	152,46	134,72 – 172,54	161,57	136,40 – 191,37	1,06 (0,87 – 1,29)
Omikron XBB.1.5	151,93	134,89 – 171,13	167,89	142,04 – 198,44	1,11 (0,90 – 1,35)
14. dan po požitvenem odmerku					
Omikron XBB.1.16	1946,38	1708,44 – 2217,46	1512,21	1261,72 – 1812,44	0,78 (0,63 – 0,96)
Omikron XBB.1.5	1888,89	1676,98 – 2127,57	1486,03	1257,25 – 1756,45	0,79 (0,64 – 0,96)

N: število udeležencev v populaciji v skladu s protokolom.

Okrajšave: GMT = geometrična sredina titra; IZ: intervali zaupanja; PBNA = psevdovirionski test nevtralizacije

BIMERVAX (originalna, heterodimerna seva B.1.351 in B.1.1.7)

Posamezniki, stari 16 let in več

Imunogenost cepiva BIMERVAX je bila ocenjena v enem ključnem multicentričnem kliničnem preskušanju faze 2b (študija HIPRA-HH-2) in v enem multicentričnem kliničnem preskušanju faze 3 (študija HIPRA-HH-5).

HIPRA-HH-2

Študija HIPRA-HH-2 je dvojno slepo, randomizirano, aktivno nadzorovano, multicentrično, klinično preskušanje neinferiornosti faze 2b za oceno imunogenosti in varnosti poživitvenega cepljenja s cepivom BIMERVAX v primerjavi s mRNK cepivom proti COVID-19 (tozinameran) pri odraslih, ki so bili v celoti cepljeni z mRNK cepivom proti COVID-19 vsaj 6 mesecev pred vključitvijo. Iz tega kliničnega preskušanja 2. faze so bile izključene nosečnice, posamezniki z oslabljenim imunskim sistemom ali tisti, ki so v zadnjih 12 tednih prejeli imunosupresive, in posamezniki s predhodno okužbo s COVID-19. Udeleženci so morali imeti pred študijo tudi najmanj 3-mesečni interval po prejemu katere koli imunoterapije (monoklonska protitelesa, plazma).

Skupno je bilo cepljenih 765 preiskovancev; 513 preiskovancev je prejelo cepivo BIMERVAX, 252 preiskovancev pa je prejelo mRNK cepivo proti COVID-19 (tozinameran). Analiziranih je bilo skupaj 751 preiskovancev (504 preiskovancev, cepljenih s cepivom BIMERVAX, in 247 preiskovancev, cepljenih z mRNK cepivom proti COVID-19), izključeni pa so bili tisti, ki so imeli pozitiven test na COVID-19 v 14 dneh od prejema poživitvenega odmerka. Randomizacija je bila stratificirana glede na starostno skupino (18–64 let v primerjavi z ≥ 65 let). Mediana starosti je bila 42 let (razpon: od 19 do 76 let), s podobnimi starostnimi razponi v obeh krakih cepljenja, vključno s 7,4 % oziroma 7,1 % preiskovancev, starih 65 let in več, v skupinah s cepivom BIMERVAX oziroma mRNK cepivom proti COVID-19.

Imunogenost poživitvenega odmerka cepiva BIMERVAX je temeljila na oceni geometrijskih srednjih vrednosti titrov (GMT-geometric mean titre) nevtralizirajočih protiteles, merjenih s psevdovirionskim testom nevtralizacije (PBNA-pseudovirion-based neutralisation assay) proti sevu SARS-CoV-2 (D614G) in različicam beta, delta in omikron BA.1. Razmerje GMT je rezultat vrednosti GMT (ID_{50}) mRNK cepiva proti COVID-19 (tozinameran)/cepiva BIMERVAX. Na neinferiornost cepiva BIMERVAX v primerjavi z mRNK cepivom proti COVID-19 (tozinameran) se sklepa, če je zgornja meja dvostranskega 95-% intervala zaupanja razmerja GMT $< 1,4$. Na superiornost cepiva BIMERVAX v primerjavi z mRNK cepivom proti COVID-19 (tozinameran) se sklepa, če je zgornja meja dvostranskega 95-% intervala zaupanja razmerja GMT $< 1,0$ (glejte preglednico 3, stolpec Razmerje GMT).

Preglednica 3: Razmerje GMT po poživitvenem odmerku za cepivo BIMERVAX v primerjavi z mRNK cepivom proti COVID-19 (tozinameran) z nevtralizacijskimi titri (PBNA) proti SARS-CoV-2 (sev D614G), beta, delta in omikron BA.1 na 14., 28., 98. in 182. dan po poživitvenem odmerku (populacija po protokolu)

	BIMERVAX N=504		mRNK cepivo proti COVID-19 (tozinameran) N=247		mRNK cepivo proti COVID-19 (tozinameran) / BIMERVAX
	GMT	95-% IZ	GMT	95-% IZ	Razmerje GMT (95-% IZ)
14. dan po poživitvenem odmerku					
Sev D614G	1949,44	1696,03; 2240,72	3302,34	2793,60; 3903,73	1,69 (1,44; 2,00)
Beta	4268,18	3701,04; 4922,21	2608,59	2188,98; 3108,63	0,61 (0,51; 0,73)
Delta	1459,98	1282,22; 1662,37	1473,73	1253,18; 1733,10	1,01 (0,85; 1,20)
Omikron BA.1	2032,63	1773,66; 2329,40	1209,23	1019,34; 1434,50	0,59 (0,50; 0,71)
28. dan po poživitvenem odmerku					
Sev D614G	2241,24	1949,80; 2576,24	2947,35	2494,84; 3481,94	1,32 (1,12; 1,55)
Beta	3754,90	3255,80; 4330,50	2437,02	2046,38; 2902,22	0,65 (0,54; 0,78)
Delta	1706,85	1498,96; 1943,58	1508,08	1283,26; 1772,30	0,88 (0,74; 1,05)
Omikron BA.1	1516,12	1322,89; 1737,58	987,53	833,05; 1170,66	0,65 (0,54; 0,78)
98. dan po poživitvenem odmerku (N: BIMERVAX: 78; N: tozinameran: 42, glede na podskupino po protokolu)					
Sev D614G	1193,17	931,14; 1528,94;	1054,61	761,88; 1459,83	0,88 (0,60; 1,30)
Beta	1980,37	1526,63; 2568,98	1150,92	815,99; 1623,32	0,58 (0,39; 0,88)
Delta	1981,10	1547,00; 2537,02	1014,07	730,25; 1408,20	0,51 (0,35; 0,76)
Omikron BA.1	668,25	514,73; 867,56	400,71	283,27; 566,83	0,60 (0,40; 0,91)
182. dan po poživitvenem odmerku					
Sev D614G	1213,44	1055,38; 1395,17	752,09	636,46; 888,74	0,62 (0,53; 0,73)
Beta	2554,58	2214,40; 2947,01	1774,54	1489,68; 2113,88	0,69 (0,58; 0,83)
Delta	2306,86	2025,18; 2627,72	1256,46	1068,85; 1477,02	0,54 (0,46; 0,65)
Omikron BA.1	882,67	769,93; 1011,91	667,30	562,74; 791,28	0,76 (0,63; 0,91)

N: število udeležencev v populaciji v skladu s protokolom.

Okrajšave: GMT = geometrična sredina titra; IZ: intervali zaupanja; PBNA = psevdovirionski test nevtralizacije

Imunogenost dodatnega poživitvenega odmerka cepiva BIMERVAX je bila ocenjena pri skupno 288 posameznikih, starih 18 let in več. Posamezniki so predhodno prejeli serijo 2 odmerkov mRNK cepiva proti COVID-19 (tozinameran) in enega odmerka cepiva BIMERVAX (kohorta 1) ali 3 odmerke mRNK cepiva proti COVID-19 (tozinameran) (kohorta 2), in ki so prejeli tudi dodatni poživitveni odmerek cepiva BIMERVAX med 6 in 12 meseci po prejšnjem odmerku. Med njimi je bilo 190 preiskovancev analiziranih v populaciji učinkovitosti (80 preiskovancev v kohorti 1 in 110 preiskovancev v kohorti 2). Mediana starost je bila 49 let (razpon: od 20 do 82 let), s podobnimi starostnimi razponi v obeh kohortah, vključno z 11,5 % preiskovancev, starih 65 let in več.

Imunogenost cepiva BIMERVAX kot dodatnega poživitvenega odmerka je temeljila na oceni geometrične sredine titrov (GMT-geometric mean titres) nevtralizacijskih protiteles, izmerjenih z nevtralizacijskim testom na osnovi psevdoviriona (PBNA-pseudovirion-based neutralisation assay) proti različicam beta, delta, omikron BA.1 in omikron BA.4/5. Razmerje GMT je rezultat vrednosti GMT (ID₅₀) 3 odmerkov mRNK cepiva proti COVID-19 (tozinameran)/dodatnega poživitvenega odmerka cepiva BIMERVAX, danega po 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19 (tozinameran) ali danega po dveh odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19 in enem odmerku cepiva BIMERVAX. Superiornost dodatnega poživitvenega odmerka s cepivom BIMERVAX je bila izpolnjena, ko je bila zgornja meja dvostranskega 95-odstotnega intervala zaupanja (IZ) razmerja GMT < 1 (glejte preglednico 4, stolpec z razmerjem GMT).

Preglednica 4: Ravni nevtralizacijskih protiteles (PBNA) in razmerje GMT po dodatnem poživitvenem odmerku cepiva BIMERVAX, ki je bil uporabljen po primarni seriji cepljenja z mRNK cepivom proti COVID-19 in poživitvenem odmerku cepiva BIMERVAX (kohorta 1) ali po primarni seriji cepljenja z mRNK cepivom proti COVID-19 in poživitvenem odmerku mRNK cepiva proti COVID-19 (kohorta 2), proti različicam beta, delta, omikron BA.1 in omikron BA.4/5 na 14., 98. in 182. dan po poživitvenem odmerku (na populacijo po protokolu).

Kohorta 1 2 odmerka mRNK cepiva proti COVID-19 + 2 odmerka cepiva BIMERVAX				Kohorta 2 3 odmerki mRNK cepiva proti COVID-19 + 1 odmerk cepiva BIMERVAX		
Po 3. odmerku GMT (95-% IZ) N = 38	Po 4. odmerku GMT (95-% IZ) N = 80	Razmerje GMT (95-% IZ)		Po 3. odmerku GMT (95-% IZ) N = 38	Po 4. odmerku GMT (95-% IZ) N = 110	Razmerje GMT (95-% IZ)
14. dan po poživitvenem odmerku						
Beta	2547,34 (1741,36; 3726,35)	5790,20 (4371,05; 7670,09)	0,44 (0,28; 0,68)	2783,85 (1975,09; 3923,79)	6383,89 (5057,19; 8058,64)	0,44 (0,31; 0,62)
Delta	1565,21 (1041,33; 2352,66)	5199,90 (3752,82; 7204,97)	0,30 (0,20; 0,46)	1637,19 (1130,5; 2370,9)	4085,85 (3057,24; 5460,52)	0,40 (0,28; 0,57)
Omikron BA.1	1528,68 (970,94; 2406,80)	3580,61 (2492,90; 5142,92)	0,43 (0,27; 0,69)	1739,02 (1121,56; 2696,41)	4049,01 (2795,38; 5864,84)	0,43 (0,28; 0,65)
Omikron BA.4/5	1094,55 (720,53; 1662,72)	2945,40 (2216,80; 3913,50)	0,37 (0,22; 0,62)	1295,76 (845,10; 1986,75)	2506,46 (1849,64; 3396,52)	0,52 (0,34; 0,78)
98. dan po poživitvenem odmerku						
Beta	1544,65 (773,99; 3082,64)	4609,95 (3474,24; 6116,91)	0,34 (0,16; 0,69)	1601,47 (849,42; 3019,37)	3743,39 (2951,87; 4747,14)	0,43 (0,23; 0,81)
Delta	1330,09 (672,40; 2631,08)	1864,55 (1343,99; 2586,73)	0,71 (0,36; 1,43)	1102,65 (569,19; 2136,06)	1746,82 (1305,89; 2336,63)	0,63 (0,33; 1,22)
Omikron BA.1	461,12 (214,68; 990,45)	2110,41 (1467,27; 3035,45)	0,22 (0,10; 0,48)	520,63 (242,27; 1118,79)	1980,84 (1371,69; 2860,50)	0,26 (0,12; 0,56)
Omikron BA.4/5	ND	1886,95 (1418,08; 2510,85)	ND	ND	1574,26 (1156,85; 2142,28)	ND
182. dan po poživitvenem odmerku						
Beta	809,61 (555,69; 1179,56)	2415,77 (1814,55; 3216,20)	0,34 (0,22; 0,52)	890,39 (633,9; 1250,6)	2088,80 (1643,29; 2655,08)	0,43 (0,30; 0,60)

Delta	732,92 (489,25; 1097,95)	1309,33 (941,50; 1820,86)	0,56 (0,37; 0,85)	771,85 (534,93; 1113,71)	1337,38 (999,37; 1789,72)	0,58 (0,40; 0,83)
Omikron BA.1	357,34 (227,83; 560,47)	1756,94 (1218,19; 2533,97)	0,20 (0,13; 0,33)	404,87 (262,13; 625,33)	1900,74 (1315,82; 2745,67)	0,21 (0,14; 0,32)
Omikron BA.4/5	ND	1836,26 (1373,92; 2454,19)	ND	ND	1604,42 (1179,06; 2183,22)	ND

N: Število udeležencev z razpoložljivimi podatki za ustrezni opazovani dogodek

Okrajšave: GMT = geometrična sredina titra; IZ = intervali zaupanja; ND = ni določeno

HIPRA-HH-5

Ta študija je potekajoča, odprto, enokračno, multicentrično klinično preskušanje 3. faze za oceno varnosti in imunogenosti poživitvenega cepljenja s cepivom BIMERVAX za preprečevanje COVID-19 pri osebah, cepljenih z več primarnimi shemami cepljenja, s predhodnimi neresnimi okužbami s COVID-19 ali brez njih. Cepivo BIMERVAX je bilo aplicirano vsaj 91 dni po zadnjem odmerku ali vsaj 30 dni po okužbi s COVID-19. Iz tega kliničnega preskušanja 3. faze so bile izključene nosečnice, posamezniki z oslabljenim imunskim sistemom ali tisti, ki so v zadnjih 12 tednih prejeli imunosupresive. Posamezniki so morali imeti pred študijo najmanj 3-mesečni interval po prejemu imunoterapije (monoklonska protitelesa, plazma).

Vmesno poročilo vključuje podatke skupno 2646 preiskovancev, ki so bili cepljeni s cepivom BIMERVAX kot poživitvenim odmerkom pri zdravih posameznikih (starih vsaj 16 let), ki so bili predhodno cepljeni z različnimi cepivi proti COVID-19 (mRNK cepiva proti COVID19: tozinameran in elasomeran, ter adenovirusna vektorska cepiva: cepivo proti COVID-19 (ChAdOx1-S [rekombinantno]) in cepivo proti COVID-19 (Ad26.COV2-S [rekombinantno])). Od tega je bilo v populacijo imunogenosti vključenih 230 (8 %) preiskovancev. V analizi imunogenosti so bili vsi preiskovanci v skupini s cepivom mRNK cepivo proti COVID-19 (tozinameran)/mRNK cepivo proti COVID-19 (tozinameran) stari od 16 do 17 let.

Mediana starost je bila 34,4 leta (razpon: od 16 do 85 let). Preiskovanci so bili uravnoteženi po spolu, 52,49 % moških in 47,47 % žensk.

Imunogenost so izmerili s psevdovirionskim testom nevtralizacije (PBNA) proti sevu SARS-CoV-2 (D614G) in proti sevom beta, delta in omikron BA.1. Podatki o GMT (geometrična sredina titra: ID₅₀) ob izhodišču (pred dajanjem poživitvenega odmerka) in na 14. dan (2 tedna po dajanju poživitvenega odmerka) so navedeni v naslednji preglednici.

Preglednica 5: Geometrična sredina titrov nevtralizirajočih protiteles (GMT) 14 dni po poživitvenem odmerku s cepivom BIMERVAX pri posameznikih, starih vsaj 16 let, glede na analizo po protokolu

	Predhodno uporabljeno mRNK cepivo (tozinameran) Starost 16–17 let N=11		Predhodno uporabljeno vektorsko cepivo (ChAdOx1-S rekombinantno) Starost ≥ 18 let N=40		Predhodno uporabljeno mRNK cepivo Starost ≥ 18 let N=171	
	GMT	95-% IZ	GMT	95-% IZ	GMT	95-% IZ
Pred poživitvenim odmerkom						
Sev D614G	720,10	356,96; 1452,64	288,58	194,56; 428,02	657,49	499,52; 865,43
Beta	471,68	208,39; 1067,60	539,49	345,97; 841,26	497,77	376,98; 657,26
Delta	803,84	376,27; 1717,26	283,75	182,43; 441,35	914,68	657,97; 1271,55
Omikron BA.1	257,99	99,98; 665,71	159,34	94,02; 270,05	221,62	155,51; 315,84
14. dan po poživitvenem odmerku						
Sev D614G	4753,65	2356,45; 9589,48	2298,81	1549,89; 3409,63	4437,27	3371,158; 5840,55
Beta	8820,74	3897,14; 19964,72	5009,47	3212,53; 7811,54	6857,95	5193,76; 9055,38
Delta	7564,79	3541,05; 16160,76	2600,31	1671,78; 4044,56	5811,47	4180,44; 8078,87
Omikron BA.1	5757,43	2231,25; 14856,19	1847,41	1090,05; 3131,00	4379,81	3073,24; 6241,85

N: Število udeležencev z razpoložljivimi podatki za ustrezni opazovani dogodek

Okrajšave: GMT = geometrična sredina titra; IZ: intervali zaupanja

Mladostniki, stari od 12 do 17 let

Imunogenost cepiva BIMERVAX pri posameznikih, starih od 12 do 17 let, so ocenili v multicentričnem kliničnem preskušanju faze 2b (študija HIPRA-HH-3).

HIPRA-HH-3

Ta študija je potekajoča, odprto, nenadzorovano, enokračno, multicentrično, neinferiorno klinično preskušanje faze 2b za oceno varnosti in imunogenosti poživitvenega cepljenja s cepivom BIMERVAX pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let. Cepivo BIMERVAX so dajali vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku primarne serije. Študija HIPRA-HH-3 je izključila mladostnice, ki so bile noseče, in mladostnike, ki so bili imunokompromitirani ali ki so v 90 dneh prejeli imunosupresive. Udeleženci z znano anamnezo okužbe s SARS-CoV-2 so bili izključeni iz analize imunogenosti.

V času vmesne analize je bilo skupaj 240 mladostnikov cepljenih s poživitvenim odmerkom cepiva BIMERVAX. Od tega je bilo za analizo imunogenosti primernih 88 posameznikov. Primarna analiza imunogenosti, merjena s testom nevtralizacije na osnovi Pseudoviriona (PBNA), je primerjala geometrijske povprečne titre (GMT) nevtralizirajočih protiteles proti Omikron BA.1 s tistimi, ki so jih opazili pri mladih odraslih udeležencih (starih od 18 do 25 let) in tvorijo osrednjo študijo faze 2b pri odraslih (HIPRA-H-2) ob izhodišču in na 14. dan (2 tedna po dajanju poživitvenega odmerka). Pri obeh skupinah udeležencev, vključenih v analizo, ni bilo predhodno dokumentirane anamneze okužbe s SARS-CoV-2.

Podatki o titrih nevtralizirajočih protiteles proti zdravilu Omikron BA.1 ob izhodišču (pred dajanjem poživitvenega odmerka) in na 14. dan po cepljenju so navedeni v naslednji preglednici.

Preglednica 6: Titri nevtralizirajočih protiteles proti Omicron BA.1 v 14 dneh po cepljenju s cepivom BIMERVAX pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let (populacija imunogenosti)

	Statistika	Mladostniki (12–15 let) (N = 61)	Mladostniki (16–17 let) (N = 27)	Skupaj (12–17 let) N = (88)
Izhodišče	Geometrijsko povprečje	1240,77	1457,30	1303,54
	95-odstotni IZ	894,78; 1720,55	984,9; 2156,3	1016,05; 1672,39
14. dan	Geometrijsko povprečje	22 970,81	26 792,00	24 081,34
	95-odstotni IZ	18 033,27; 29 260,25	20 150,31; 35 622,86	19 741,36; 29 375,43
	GMFR	18,51	18,38	18,47
	95-odstotni IZ	13,28; 25,81	13,15; 25,71	14,41; 23,69
	≥ 4-kratna sprememba od izhodišča, n (%)	54 (88,5)	27 (100)	81 (92)
	95-odstotni IZ	77,8; 95,3	87,2; 100	84,3 ; 96,7

N: Število udeležencev z razpoložljivimi podatki za ustrezni opazovani dogodek

Okrajšave: GMFR = Geometrično povprečno tveganje povečanja; IZ: intervali zaupanja

Starejši

Imunogenost zdravila BIMERVAX XBB.1.16 je bila dokazana pri starejši populaciji (≥ 65 let).

Imunsko oslABLJena populacija

Imunogenost in varnost poživitvenega odmerka cepiva BIMERVAX sta bili ocenjeni v multicentričnem kliničnem odprtem preskušanju faze 2b/3 z eno skupino (HIPRA-HH-4), izvedenem na odraslih z obstoječimi boleznimi z imunosupresijo, med katerimi so bili bolniki, okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) in s stabilno ravno T-celic $CD4 < 400/mm^3$ v zadnjih 6 mesecih, bolniki s presajenimi ledvicami, ki so prejeli vzdrževalno imunosupresivno zdravljenje, bolniki na hemodializi/peritonealni dializi, bolniki z nezadostnim številom primarnih protiteles, ki so prejeli nadomestno zdravljenje z IgG, in bolniki z avtoimunskimi boleznimi, ki so se zdravili z rituksimabom/okrelizumabom. Poživitveni odmerek cepiva BIMERVAX je bil dan vsaj 91 dni po 3 predhodnih odmerkih cepiva proti covidu-19 ali po 2 odmerkih in dokumentirani anamnezi covid-19. Udeleženci z anamnezo covid-19 so bili lahko vključeni, če so bili diagnosticirani vsaj 91 dni pred vključitvijo.

Skupno je bilo s poživitvenim odmerkom cepiva BIMERVAX, cepljenih 238 posameznikov, analiziranih pa je bilo skupno 228 udeležencev, razen tistih, ki so bili v 14 dneh po poživitvenem odmerku pozitivni na covid-19. Mediana starost je bila 56 let (razpon: od 21 do 90 let).

Imunogenost so izmerili s testom nevtralizacije na osnovi psevdoviriona (PBNA) proti sevu SARS-CoV-2 (D614G) ter proti različicam beta in omikron BA.1 in BA.4/5 do 12 mesecev po poživitvenem odmerku v vseh preučevanih imunosupresivnih boleznih, razen pri osebam s potrjeno okužbo z virusom HIV, pri katerih je bila imunogenost izmerjena s testom nevtralizacije virusa (VNA) proti sevu SARS-CoV-2 (D614G) in proti različici omikron BA.2. Poživitveni odmerek cepiva BIMERVAX je povečal humoralni imunski odziv pri vseh imunosupresivnih boleznih, razen pri osebah z avtoimunskimi boleznimi, ki so se zdravile z rituksimabom/ocrelizumabom. Vendar primerjava z imunokompetentnimi osebami za obveščanje o velikosti potencialne razlike v zvezi z imunskimi odzivi ni bila izvedena. Zato klinični pomen imunskih odzivov, o katerih so poročali pri posameznikih z oslABLJenim imunskim sistemom, ni znan.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s cepivom BIMERVAX za eno ali več podskupin pediatrične populacije za preprečevanje COVID-19 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Genotoksičnost in kancerogeni potencial

Genotoksičnosti in kancerogenega potenciala cepiva BIMERVAX XBB.1.16 niso ovrednotili. Za komponente cepiva se ne pričakuje, da bi imele genotoksičen ali kancerogeni potencial.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študija vpliva na razvoj in sposobnost razmnoževanja je bila izvedena pri podganjih samicah in samcih pred parjenjem in med brejostjo. Cepivo BIMERVAX so podganam samicam intramuskularno dali štirikrat (v odmerku, ki ustreza polnemu odmerku pri človeku), in sicer 21 in 14 dni pred parjenjem, ter na 9. in 19. dan brejosti. Samci so prejeli tri odmerke; 35, 28 in 6 dni pred parjenjem. S cepivom povezanih neželenih učinkov na plodnost, brejost/laktacijo ali razvoj zarodka/ploda in potomcev niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev fosfat dodekahidrat
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
kalijev klorid
voda za injekcije

Za adjuvans glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati ali razredčiti z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

1 leto pri 2 °C –8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).
Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,5 ml emulzije v enoodmerni viali (steklo tipa I), zaprti z elastomernim zamaškom tipa I in aluminijastim tesnilom, opremljenim s plastično odstranljivo zaporko.

Ena enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,5 ml.

Velikosti pakiranj: 5, 10 ali 20 enoodmernih vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Navodila za rokovanje s cepivom in njegovo apliciranje

Za zagotovitev sterilnosti vsakega odmerka mora s cepivom ravnati zdravstveni delavec z aseptično tehniko.

Priprava za uporabo

- Cepivo je pripravljeno za uporabo v viali z enim odmerkom.
- Neodprto cepivo shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in v zunanji obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Vialo s cepivom vzemite iz zunanje ovojnine tik pred uporabo.

Preglejte vialo

- Pred odvzemom odmerka nežno zavrtite vialo. Ne stresajte.
- Vsaka viala vsebuje belo in homogeno emulzijo.
- Cepivo pred dajanjem vizualno preglejte glede delcev in/ali spremembe barve. Če opazite kaj od tega, cepiva ne aplicirajte.

Apliciranje cepiva

- Vsaka viala vsebuje presežek cepiva, kar zagotavlja odvzem 0,5-ml odmerka. Po odvzemu 0,5-ml odmerka preostalo cepivo v viali zavrzite.
- En 0,5-mililitrski odmerek se izvleče v sterilno iglo in sterilno injekcijsko brizgo, ki se daje z intramuskularno injekcijo, po možnosti v deltoidni mišici nadlahti.
- Cepiva se v isti injekcijski brizgi ne sme mešati z drugimi cepivi ali zdravili.
- Ne združujte presežnega cepiva iz več vial.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Hipra Human Health, S.L.U.

Avda. la Selva, 135

17170 Amer (Girona)

ŠPANIJA

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1709/005

EU/1/22/1709/006

EU/1/22/1709/007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. marec 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

BIMERVAX LP.8.1 emulzija za injiciranje
cepivo proti COVID-19 (rekombinantno, z adjuvansom)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

To je enododmerna viala, ki vsebuje 1 odmerek po 0,5 ml.

En odmerek (0,5 ml) vsebuje 40 mikrogramov rekombinantnega fuzijskega homodimera* receptorjeve domene za vezavo (Receptor Binding Domain, RBD) proteina bodice virusa SARS-CoV-2 (sev Omikron LP.8.1-LP.8.1), z adjuvansom SQBA.

*pridobljen v celični liniji iz ovarijev kitajskega hrčka (CHO) s tehnologijo rekombinantne DNK z uporabo plazmidnega ekspresijskega vektorja.

Adjuvans SQBA vsebuje na 0,5-mililitrski odmerek: skvalen (9,75 mg), polisorbitat 80 (1,18 mg), sorbitan trioleat (1,18 mg), natrijev citrat (0,66 mg), citronsko kislino (0,04 mg) in vodo za injekcije.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

emulzija za injiciranje (injekcija)
Bela homogena emulzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo BIMERVAX LP.8.1 je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje covid-19, ki ga povzroči SARS-CoV-2, namenjeno pa je posameznikom od 12. leta starosti.

Cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Posamezniki, stari 12 let in več

Enkratni intramuskularni (0,5-ml) odmerek cepiva BIMERVAX LP.8.1 je treba dati ne glede na predhodno stanje cepljenja proti covidu-19 (glejte poglavje 5.1).

Posameznike, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti covidu-19, je treba s cepivom BIMERVAX LP.8.1 cepiti vsaj 6 mesecev po prejemu zadnjega odmerka cepiva proti covidu-19.

Posamezniki z oslabljenim imunskim sistemom

V skladu z uradnimi priporočili se lahko dodatni odmerki dajejo posameznikom s hudo oslabljenim imunskim sistemom, glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Starejši

Odmerka pri starejših osebah, starih ≥ 65 let, ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost cepiva BIMERVAX LP.8.1 pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Cepivo BIMERVAX LP.8.1 je samo za intramuskularno uporabo, po možnosti v deltoidno mišico nadlahti.

Tega cepiva se ne sme dajati intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Cepiva se v isti injekcijski brizgi ne sme mešati z drugimi cepivi ali zdravili.

Za previdnostne ukrepe, ki jih je treba sprejeti pred dajanjem cepiva, glejte poglavje 4.4.

Za navodila glede rokovanja s cepivom in odstranjevanja cepiva glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

Preobčutljivost in anafilaksa

Pri cepivih proti COVID-19 so poročali o anafilaktičnih dogodkih. V primeru anafilaktične reakcije po cepljenju mora biti vedno na voljo ustrezno zdravljenje in nadzor.

Po cepljenju je priporočljivo vsaj 15-minutno natančno opazovanje.

Osebe, ki so po predhodnem odmerku cepiva BIMERVAX doživele anafilaksijo, ne smejo prejeti nobenega dodatnega odmerka cepiva.

S tesnobo povezane reakcije

S tesnobo povezane reakcije, vključno z vazovagalnimi reakcijami (sinkopa), hiperventilacijo ali reakcijami zaradi stresa, se lahko pojavijo v povezavi s cepljenjem kot psihogeni odziv na injiciranje z iglo. Pomembno je, da so v izogib poškodbam zaradi omedlevice uveljavljeni previdnostni ukrepi.

Sočasna bolezen

Cepljenje je treba preložiti pri posameznikih, ki trpijo zaradi akutne hude febrilne bolezni ali akutne okužbe. Prisotnost manjše okužbe in/ali blago zvišane telesne temperature ni razlog za odlog cepljenja.

Trombocitopenija in motnje koagulacije

Kot pri drugih intramuskularnih injekcijah je treba cepivo dajati previdno pri posameznikih, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje, ali pri osebah s trombocitopenijo ali katero koli koagulacijsko motnjo (kot je hemofilija), ker se lahko po intramuskularni uporabi pri teh posameznikih pojavijo krvavitve ali modrice.

Posamezniki z oslabljenim imunskim sistemom

Na voljo so omejeni podatki o imunogenosti in varnosti cepiva, kadar se cepivo daje posameznikom z oslabljenim imunskim sistemom, vključno z osebami, ki prejemajo imunosupresive (glejte poglavje 5.1). Učinkovitost cepiva BIMERVAX LP.8.1 je lahko pri posameznikih z oslabljenim imunskim sistemom manjša.

Trajanje zaščite

Trajanje zaščite, ki jo zagotavlja cepivo, ni znano, saj se še vedno ugotavlja s potekajočimi kliničnimi preskušanji.

Omejitve učinkovitosti cepiva

Kot pri vsakem cepivu tudi cepljenje z cepivom BIMERVAX LP.8.1 morda ne bo zaščitilo vseh cepljenih oseb.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Kalij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

Natrij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Polisorbat 80

En odmerek tega cepiva vsebuje 1,18 mg polisorbata 80. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasne uporabe cepiva BIMERVAX LP.8.1 z drugimi cepivi niso preučili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni izkušenj z uporabo cepiva BIMERVAX LP.8.1 pri nosečnicah. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3).

O uporabi cepiva BIMERVAX LP.8.1 med nosečnostjo je treba razmisliti le, če so možne koristi večje od možnih tveganj za mater in plod.

Dojenje

Ni znano, ali se cepivo BIMERVAX LP.8.1 izloča v materino mleko.

Učinkov na dojenega novorojenčka/dojenčka ni pričakovati, saj je sistemska izpostavljenost doječe matere cepivu BIMERVAX LP.8.1 zanemarljiva.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo BIMERVAX LP.8.1 nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa lahko nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8, začasno vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

BIMERVAX (originalno, heterodimerno cepivo proti sevoma B.1.351 in B.1.1.7)

Posamezniki, stari 18 let in več

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali po pozitivnem odmerku s cepivom BIMERVAX pri odraslih posameznikih, ki so prejeli primarno serijo s cepivom mRNA COVID-19, so bili bolečina na mestu injiciranja (82,9 %), glavobol (30,9 %), utrujenost (31,1 %) in mialgija (20,7 %). Mediano trajanje lokalnih in sistemskih neželenih učinkov je bilo 1–3 dni. Večina neželenih učinkov se je pojavila v 3 dneh po cepljenju in so bili blagi do zmerni.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali po dodatnem pozitivnem odmerku cepiva BIMERVAX kot četrtem odmerku, so bili bolečina na mestu injiciranja (79,9 %), glavobol (25,0 %) in utrujenost (25,0 %). Mediano trajanje lokalnih in sistemskih neželenih učinkov je bilo 1–3 dni. Večina neželenih učinkov se je pojavila v 3 dneh po cepljenju, bili pa so blagi do zmerni.

Mladostniki, stari od 12 do 17 let

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali po pozitivnem odmerku cepiva BIMERVAX pri mladostnikih, so bili bolečina na mestu injiciranja (77,5 %), glavobol (28,3 %), utrujenost (29,3 %) in splošno slabo počutje (22,5 %). Mediana trajanja lokalnih in sistemskih neželenih učinkov je bila 1 do 3 dni. Večina neželenih učinkov se je pojavila v 2 dneh po cepljenju in so bili blagi do zmerni.

BIMERVAX XBB.1.16 (BIMERVAX s prilagoditvijo za sev omikron XBB.1.16)

Varnost cepiva BIMERVAX XBB.1.16 je povzeta iz podatkov o varnosti cepiva BIMERVAX (originalno, heterodimerno cepivo proti sevoma B.1.351 in B.1.1.7) in podatkov o varnosti iz kliničnega preskušanja prilagojenega cepiva BIMERVAX XBB.1.16.

Skupni varnostni profil za pozitivni odmerek cepiva BIMERVAX XBB.1.16 je bil podoben kot pri pozitivnem odmerku cepiva BIMERVAX (originalno, heterodimerno cepivo proti sevoma B.1.351 in B.1.1.7). Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili bolečina na mestu vboda (68,11 %), glavobol (23,42 %), utrujenost (19,60 %) in mialgija (13,62 %). Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih. Za pozitivni odmerek cepiva BIMERVAX XBB.1.16 niso odkrili novih neželenih učinkov.

BIMERVAX LP.8.1 (cepivo BIMERVAX, prilagojeno za različico omikron LP.8.1)

Varnost cepiva BIMERVAX LP.8.1 je povzeta iz podatkov o varnosti cepiva BIMERVAX (originalno, heterodimerno cepivo proti sevoma B.1.351 in B.1.1.7) in cepiva BIMERVAX, prilagojenega za različico omikron XBB.1.16.

Seznam neželenih učinkov

Spodaj predstavljeni varnostni profil temelji na združenih varnostnih podatkih, pridobljenih v dveh kliničnih preskušanjih faze 2b in 3 s skupno 3156 posamezniki, starimi 18 let in več, ki so en poživiteni odmerek cepiva BIMERVAX prejeli vsaj 3 mesece po predhodnem cepljenju proti COVID-19. Mediano trajanje varnostnega spremljanja je bilo 12 mesecev za 99,4 % posameznikov in 6 mesecev za 0,6 % posameznikov.

Varnost dodatnega poživitenega odmerka cepiva BIMERVAX kot četrtega odmerka so ocenili pri 288 posameznikih, starih 18 let in več, ki so prejeli 3 odmerke mRNA cepiva proti COVID-19 (tozinameran) ali 2 odmerka mRNA cepiva proti COVID-19 (tozinameran) in 1 odmerek cepiva BIMERVAX ter ki so prejeli dodatni poživiteni odmerek cepiva BIMERVAX med 6 in 12 meseci po tretjem predhodnem odmerku.

Varnost poživitenega odmerka cepiva BIMERVAX pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let, temelji na varnostnih podatkih iz kliničnega preskušanja faze 3 in potekajočega kliničnega preskušanja faze 2b. Skupno 276 udeležencev, z anamnezo predhodne okužbe s SARS-CoV-2 in brez nje, je prejelo poživiteni odmerek cepiva BIMERVAX vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku primarne serije.

Varnost poživitenega odmerka cepiva BIMERVAX XBB.1.16 je bila ocenjena v kliničnem preskušanju faze 2b/3, v katerega so bili vključeni posamezniki, stari 18 let in več, ki so bili s cepivom na osnovi mRNA v celoti cepljeni proti covidu-19 vsaj 6 mesecev pred prejemom poživitenega odmerka cepiva BIMERVAX XBB.1.16. Podatki o varnosti iz te študije so na voljo za 602 posameznika, ki sta prejela poživiteni odmerek cepiva BIMERVAX XBB.1.16, mediani čas spremljanja pa je bil 6 mesecev.

Neželeni učinki, opaženi med kliničnimi preskušnji, so navedeni spodaj glede na naslednje kategorije pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki cepiva BIMERVAX v kliničnih preskušanjih pri posameznikih, starih 12 let in več

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		limfadenopatija ^a			
Bolezni živčevja	glavobol		omotica somnolenca	parestezija hipestezija	
Srčne bolezni					perikarditis ^c
Bolezni prebavil		driska bruhanje navzea		odinofagija bolečina v trebuhu ^b	
Bolezni kože in podkožja			pruritus	urtikarija hladen pot izpuščaj eritem	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija		artralgija		

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina na mestu injiciranja utrujenost	oteklina na mestu injiciranja eritem na mestu injiciranja zatrldina na mestu injiciranja pireksija pazdušna bolečina	astenija mrzlica splošno slabo počutje pruritus na mestu injiciranja	modrice na mestu injiciranja preobčutljivost na mestu injiciranja	
--	---	--	---	--	--

^a Ta izraz je vključeval tudi dogodke, ki so bili poročani kot limfadenitis

^b Ta izraz je vključeval tudi dogodke, ki so bili poročani kot bolečine v zgornjem in spodnjem delu trebuha

^c Na podlagi enega samega dogodka med kliničnimi preskušnji

Pediatrska populacija

Zatrldina na mestu injiciranja, splošno slabo počutje, pazdušne bolečine in artralgijska so se pri mladostnikih pojavljali pogosteje kot pri odraslih, pri čemer so bili pri mladostnikih zelo pogosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#), in vnesejo številko serije/lota, če je na voljo.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo spremljati vitalne funkcije in uvesti morebitno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cepiva, cepiva proti Covid-19, oznaka ATC: J07BN04

Mehanizem delovanja

Cepivo BIMERVAX je rekombinantno proteinsko cepivo z učinkovino (antigenom), ki je rekombinantni fuzijski dimer receptorjeve domene za vezavo (RBD) proteina bodice virusa SARS-CoV-2. Po dajanju se tako na humoralni kot celični ravni ustvari imunski odziv proti antigenu SARS-CoV-2 RBD. Nevtralizirajoča protitelesa proti domeni RBD SARS-CoV-2 preprečujejo vezavo RBD na celični cilj ACE2, s čimer blokirajo fuzijo membrane in virusno okužbo. Poleg tega cepivo BIMERVAX sproži imunski odziv T-celic, specifičen za antigen, kar lahko prispeva k zaščiti proti COVID-19.

Učinkovitost

Učinkovitost cepiv BIMERVAX in BIMERVAX XBB.1.16 je bila dokazana s premostitvijo imunskega odziva na odobreno cepivo proti covidu-19, za katero je ugotovljena učinkovitost. Učinkovitost cepiva BIMERVAX LP.8.1 je povzeta iz podatkov o imunogenosti predhodnih cepiv BIMERVAX.

Imunogenost

BIMERVAX XBB.1.16 (BIMERVAX s prilagoditvijo za sev omikron XBB.1.16)

Imunogenost damlekovateina je bila ocenjena v kliničnem preskušanju HIPRA-HH-14, dvojno slepem, randomiziranem, aktivno nadzorovanem, multicentričnem kliničnem preskušanju neinferiornosti faze 2b/3 v katerem so ocenili varnost, prenašanje in imunogenost požitvenega cepljenja z damlekovateinom v primerjavi s prilagojenim cepivom na osnovi mRNK proti covidu-19 (rakstozinameran) pri odraslih, ki so bili proti covidu-19 s cepivom na osnovi mRNK v celoti cepljeni vsaj 6 mesecev pred vključitvijo.

Iz tega kliničnega preskušanja faze 2b/3 so bili izključene nosečnice, posamezniki z oslabljenim imunskim sistemom in posamezniki, ki so v zadnjih 90 dneh prejeli imunosupresive ali predhodno prilagojeno cepivo Omikron XBB, ter posamezniki pri katerih je bila okužba s covid-19 potrjena v preteklih 6 mesecih. Posamezniki so morali imeti pred študijo najmanj 3-mesečni interval po prejemu imunoterapije (monoklonska protitelesa, plazma).

Na presečni datum vmesne analize je bilo cepljenih skupaj 800 posameznikov. V analizo imunogenosti je bilo vključenih 599 preiskovancev (406 preiskovancev, cepljenih z damlekovateinom, in 193 preiskovancev, cepljenih s cepivom proti covidu-19 na osnovi mRNK (rakstozinameran)). Udeleženci so bili pred randomizacijo stratificirani po starostnih skupinah in po številu predhodno prejetih odmerkov (3 ali ≥ 4 odmerki). Mediana starost je bila 45 let (razpon: od 18 do 88 let) s podobnimi starostnimi razponi v skupinah za obe cepivi, pri čemer je bilo v skupini z damlekovateinom 13,6 % preiskovancev starih 60 let in več, v skupini s cepivom proti covidu-19 na osnovi mRNK (rakstozinameran) pa 11,7 %. Večina preiskovancev je prejela 3 (66,9 %) ali 4 (33,0 %) predhodne odmerke cepiva proti covidu-19 na osnovi mRNK.

Imunogenost požitvenega odmerka damlekovateina je temeljila na oceni geometrijskih srednjih titrov (GMT-geometric mean titre) nevtralizirajočih protiteles, merjenih s testom nevtralizacije psevdoviriona (PBNA-pseudovirion-based neutralisation assay), proti SARS-CoV-2 seva omikron XBB.1.16 (primarni cilj študije učinkovitosti) in seva omikron XBB.1.5, ter vezalnih protiteles ob izhodišču in na 14. dan. Razmerje GMT je rezultat vrednosti GMT (ID_{50}) cepiva proti covidu-19 na osnovi mRNK (rakstozinameran)/damlekovateina. Neinferiornost damlekovateina v primerjavi s cepivom proti covidu-19 na osnovi mRNK (rakstozinameran) je ugotovljena, če je zgornja meja obojestranskega 95-odstotnega intervala zaupanja razmerja GMT $< 1,5$. Superiornost damlekovateina v primerjavi s cepivom proti covidu-19 na osnovi mRNK (rakstozinameran) je ugotovljena, če je zgornja meja obojestranskega 95-odstotnega intervala zaupanja razmerja GMT $< 1,0$ (glejte preglednico 2, stolpec z razmerjem GMT). Superiornost damlekovateina je bila dosežena za vse preizkušane različice.

Preglednica 2: Razmerje GMT po pozitivnem odmerku za cepivo BIMERVAX XBB.1.16 (damlekovatein) v primerjavi s cepivom proti covidu-19 na osnovi mRNK (rakstozinameran) z nevtralizacijskimi titri (PBNA) v primerjavi s cepivi proti SARS-CoV-2 seva XBB.1.16 in seva XBB.1.5 ob izhodišču in 14. dan po pozitivnem odmerku

	BIMERVAX XBB.1.16 (damlekovatein) N=406		mRNK cepivo proti COVID-19 (rakstozinameran) N=193		mRNK cepivo proti COVID-19 (rakstozinameran) / BIMERVAX XBB.1.16
	GMT	95-% IZ	GMT	95-% IZ	Razmerje GMT (95-% IZ)
izhodišče					
Omikron XBB.1.16	152,46	134,72 – 172,54	161,57	136,40 – 191,37	1,06 (0,87 – 1,29)
Omikron XBB.1.5	151,93	134,89 – 171,13	167,89	142,04 – 198,44	1,11 (0,90 – 1,35)
14. dan po pozitivnem odmerku					
Omikron XBB.1.16	1946,38	1708,44 – 2217,46	1512,21	1261,72 – 1812,44	0,78 (0,63 – 0,96)
Omikron XBB.1.5	1888,89	1676,98 – 2127,57	1486,03	1257,25 – 1756,45	0,79 (0,64 – 0,96)

N: število udeležencev v populaciji v skladu s protokolom.

Okrajšave: GMT = geometrična sredina titra; IZ: intervali zaupanja; PBNA = psevdovirionski test nevtralizacije

BIMERVAX (originalno, heterodimerno cepivo proti sevoma B.1.351 in B.1.1.7)

Posamezniki, stari 16 let in več

Imunogenost cepiva BIMERVAX je bila ocenjena v enem ključnem multicentričnem kliničnem preskušanju faze 2b (študija HIPRA-HH-2) in v enem multicentričnem kliničnem preskušanju faze 3 (študija HIPRA-HH-5).

HIPRA-HH-2

Študija HIPRA-HH-2 je dvojno slepo, randomizirano, aktivno nadzorovano, multicentrično, klinično preskušanje neinferiornosti faze 2b za oceno imunogenosti in varnosti pozitivnega cepljenja s cepivom BIMERVAX v primerjavi z mRNK cepivom proti COVID-19 (tozinameran) pri odraslih, ki so bili v celoti cepljeni z mRNK cepivom proti COVID-19 vsaj 6 mesecev pred vključitvijo. Iz tega kliničnega preskušanja 2. faze so bile izključene nosečnice, posamezniki z oslabljenim imunskim sistemom ali tisti, ki so v zadnjih 12 tednih prejeli imunosupresive, in posamezniki s predhodno okužbo s COVID-19. Udeleženci so morali imeti pred študijo tudi najmanj 3-mesečni interval po prejemu katere koli imunoterapije (monoklonska protitelesa, plazma).

Skupno je bilo cepljenih 765 preiskovancev; 513 preiskovancev je prejelo cepivo BIMERVAX, 252 preiskovancev pa je prejelo mRNK cepivo proti COVID-19 (tozinameran). Analiziranih je bilo skupaj 751 preiskovancev (504 preiskovancev, cepljenih s cepivom BIMERVAX, in 247 preiskovancev, cepljenih z mRNK cepivom proti COVID-19), izključeni pa so bili tisti, ki so imeli pozitiven test na COVID-19 v 14 dneh od prejema pozitivnega odmerka. Randomizacija je bila stratificirana glede na starostno skupino (18–64 let v primerjavi z ≥ 65 let). Mediana starosti je bila 42 let (razpon: od 19 do 76 let), s podobnimi starostnimi razponi v obeh krakih cepljenja, vključno s 7,4 % oziroma 7,1 % preiskovancev, starih 65 let in več, v skupinah s cepivom BIMERVAX oziroma mRNK cepivom proti COVID-19.

Imunogenost pozitivnega odmerka cepiva BIMERVAX je temeljila na oceni geometrijskih srednjih vrednosti titrov (GMT-geometric mean titre) nevtralizirajočih protiteles, merjenih s psevdovirionskim testom nevtralizacije (PBNA-pseudovirion-based neutralisation assay) proti sevu SARS-CoV-2 (D614G) in različicam beta, delta in omikron BA.1. Razmerje GMT je rezultat vrednosti GMT (ID₅₀) mRNK cepiva proti COVID-19 (tozinameran)/cepiva BIMERVAX. Na neinferiornost cepiva BIMERVAX v primerjavi z mRNK cepivom proti COVID-19 (tozinameran) se sklepa, če je zgornja

meja dvostranskega 95-% intervala zaupanja razmerja GMT < 1, 4. Na superiornost cepiva BIMERVAX v primerjavi z mRNK cepivom proti COVID-19 (tozinameran) se sklepa, če je zgornja meja dvostranskega 95-% intervala zaupanja razmerja GMT < 1,0 (glejte preglednico 3, stolpec z razmerjem GMT).

Preglednica 3: Razmerje GMT po poživitvenem odmerku za cepivo BIMERVAX v primerjavi z mRNK cepivom proti COVID-19 (tozinameran) z nevtralizacijskimi titri (PBNA) proti SARS-CoV-2 (sev D614G), beta, delta in omikron BA.1 na 14., 28., 98. in 182. dan po poživitvenem odmerku (populacija po protokolu)

	BIMERVAX N=504		mRNK cepivo proti COVID-19 (tozinameran) N=247		mRNK cepivo proti COVID-19 (tozinameran) / BIMERVAX
	GMT	95-% IZ	GMT	95-% IZ	Razmerje GMT (95-% IZ)
14. dan po poživitvenem odmerku					
Sev D614G	1949,44	1696,03; 2240,72	3302,34	2793,60; 3903,73	1,69 (1,44; 2,00)
Beta	4268,18	3701,04; 4922,21	2608,59	2188,98; 3108,63	0,61 (0,51; 0,73)
Delta	1459,98	1282,22; 1662,37	1473,73	1253,18; 1733,10	1,01 (0,85; 1,20)
Omikron BA.1	2032,63	1773,66; 2329,40	1209,23	1019,34; 1434,50	0,59 (0,50; 0,71)
28. dan po poživitvenem odmerku					
Sev D614G	2241,24	1949,80; 2576,24	2947,35	2494,84; 3481,94	1,32 (1,12; 1,55)
Beta	3754,90	3255,80; 4330,50	2437,02	2046,38; 2902,22	0,65 (0,54; 0,78)
Delta	1706,85	1498,96; 1943,58	1508,08	1283,26; 1772,30	0,88 (0,74; 1,05)
Omikron BA.1	1516,12	1322,89; 1737,58	987,53	833,05; 1170,66	0,65 (0,54; 0,78)
98. dan po poživitvenem odmerku (N: BIMERVAX: 78; N: tozinameran: 42, glede na podskupino po protokolu)					
Sev D614G	1193,17	931,14; 1528,94;	1054,61	761,88; 1459,83	0,88 (0,60; 1,30)
Beta	1980,37	1526,63; 2568,98	1150,92	815,99; 1623,32	0,58 (0,39; 0,88)
Delta	1981,10	1547,00; 2537,02	1014,07	730,25; 1408,20	0,51 (0,35; 0,76)
Omikron BA.1	668,25	514,73; 867,56	400,71	283,27; 566,83	0,60 (0,40; 0,91)
182. dan po poživitvenem odmerku					
Sev D614G	1213,44	1055,38; 1395,17	752,09	636,46; 888,74	0,62 (0,53; 0,73)
Beta	2554,58	2214,40; 2947,01	1774,54	1489,68; 2113,88	0,69 (0,58; 0,83)
Delta	2306,86	2025,18; 2627,72	1256,46	1068,85; 1477,02	0,54 (0,46; 0,65)
Omikron BA.1	882,67	769,93; 1011,91	667,30	562,74; 791,28	0,76 (0,63; 0,91)

N: število udeležencev v populaciji v skladu s protokolom.

Okrajšave: GMT = geometrična sredina titra; IZ: intervali zaupanja; PBNA = psevdovirionski test nevtralizacije

Imunogenost dodatnega poživitvenega odmerka cepiva BIMERVAX je bila ocenjena pri skupno 288 posameznikih, starih 18 let in več. Posamezniki so predhodno prejeli serijo 2 odmerkov mRNK cepiva proti COVID-19 (tozinameran) in enega odmerka cepiva BIMERVAX (kohorta 1) ali 3 odmerke mRNK cepiva proti COVID-19 (tozinameran) (kohorta 2), in ki so prejeli tudi dodatni

poživitveni odmerek cepiva BIMERVAX med 6 in 12 meseci po prejšnjem odmerku. Med njimi je bilo 190 preiskovancev analiziranih v populaciji učinkovitosti (80 preiskovancev v kohorti 1 in 110 preiskovancev v kohorti 2). Mediana starost je bila 49 let (razpon: od 20 do 82 let), s podobnimi starostnimi razponi v obeh kohortah, vključno z 11,5 % preiskovancev, starih 65 let in več.

Imunogenost cepiva BIMERVAX kot dodatnega poživitvenega odmerka je temeljila na oceni geometrične sredine titrov (GMT-geometric mean titres) nevtralizacijskih protiteles, izmerjenih z nevtralizacijskim testom na osnovi psevdoviriona (PBNA-pseudovirion-based neutralisation assay) proti različicam beta, delta, omikron BA.1 in omikron BA.4/5. Razmerje GMT je rezultat vrednosti GMT (ID₅₀) 3 odmerkov mRNK cepiva proti COVID-19 (tozinameran)/dodatnega poživitvenega odmerka cepiva BIMERVAX, danega po 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19 (tozinameran) ali danega po dveh odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19 in enem odmerku cepiva BIMERVAX. Superiornost dodatnega poživitvenega odmerka s cepivom BIMERVAX je bila izpolnjena, ko je bila zgornja meja dvostranskega 95-odstotnega intervala zaupanja (IZ) razmerja GMT < 1 (glejte preglednico 4, stolpec z razmerjem GMT).

Preglednica 4: Ravni nevtralizacijskih protiteles (PBNA) in razmerje GMT po dodatnem poživitvenem odmerku cepiva BIMERVAX, ki je bil uporabljen po primarni seriji cepljenja z mRNK cepivom proti COVID-19 in poživitvenem odmerku cepiva BIMERVAX (kohorta 1) ali po primarni seriji cepljenja z mRNK cepivom proti COVID-19 in poživitvenem odmerku mRNK cepiva proti COVID-19 (kohorta 2), proti različicam beta, delta, omikron BA.1 in omikron BA.4/5 na 14., 98. in 182. dan po poživitvenem odmerku (na populacijo po protokolu).

Kohorta 1 2 odmerka mRNK cepiva proti COVID-19 + 2 odmerka cepiva BIMERVAX				Kohorta 2 3 odmerki mRNK cepiva proti COVID-19 + 1 odmerek cepiva BIMERVAX		
Po 3. odmerku GMT (95-% IZ) N = 38	Po 4. odmerku GMT (95-% IZ) N = 80	Razmerje GMT (95-% IZ)		Po 3. odmerku GMT (95-% IZ) N = 38	Po 4. odmerku GMT (95-% IZ) N = 110	Razmerje GMT (95-% IZ)
14. dan po poživitvenem odmerku						
Beta	2547,34 (1741,36; 3726,35)	5790,20 (4371,05; 7670,09)	0,44 (0,28; 0,68)	2783,85 (1975,09; 3923,79)	6383,89 (5057,19; 8058,64)	0,44 (0,31; 0,62)
Delta	1565,21 (1041,33; 2352,66)	5199,90 (3752,82; 7204,97)	0,30 (0,20; 0,46)	1637,19 (1130,5; 2370,9)	4085,85 (3057,24; 5460,52)	0,40 (0,28; 0,57)
Omikron BA.1	1528,68 (970,94; 2406,80)	3580,61 (2492,90; 5142,92)	0,43 (0,27; 0,69)	1739,02 (1121,56; 2696,41)	4049,01 (2795,38; 5864,84)	0,43 (0,28; 0,65)
Omikron BA.4/5	1094,55 (720,53; 1662,72)	2945,40 (2216,80; 3913,50)	0,37 (0,22; 0,62)	1295,76 (845,10; 1986,75)	2506,46 (1849,64; 3396,52)	0,52 (0,34; 0,78)
98. dan po poživitvenem odmerku						
Beta	1544,65 (773,99; 3082,64)	4609,95 (3474,24; 6116,91)	0,34 (0,16; 0,69)	1601,47 (849,42; 3019,37)	3743,39 (2951,87; 4747,14)	0,43 (0,23; 0,81)
Delta	1330,09 (672,40; 2631,08)	1864,55 (1343,99; 2586,73)	0,71 (0,36; 1,43)	1102,65 (569,19; 2136,06)	1746,82 (1305,89; 2336,63)	0,63 (0,33; 1,22)
Omikron BA.1	461,12 (214,68; 990,45)	2110,41 (1467,27; 3035,45)	0,22 (0,10; 0,48)	520,63 (242,27; 1118,79)	1980,84 (1371,69; 2860,50)	0,26 (0,12; 0,56)
Omikron BA.4/5	ND	1886,95 (1418,08; 2510,85)	ND	ND	1574,26 (1156,85; 2142,28)	ND

182. dan po pozitivnem odmerku						
Beta	809,61 (555,69; 1179,56)	2415,77 (1814,55; 3216,20)	0,34 (0,22; 0,52)	890,39 (633,9; 1250,6)	2088,80 (1643,29; 2655,08)	0,43 (0,30; 0,60)
Delta	732,92 (489,25; 1097,95)	1309,33 (941,50; 1820,86)	0,56 (0,37; 0,85)	771,85 (534,93; 1113,71)	1337,38 (999,37; 1789,72)	0,58 (0,40; 0,83)
Omikron BA.1	357,34 (227,83; 560,47)	1756,94 (1218,19; 2533,97)	0,20 (0,13; 0,33)	404,87 (262,13; 625,33)	1900,74 (1315,82; 2745,67)	0,21 (0,14; 0,32)
Omikron BA.4/5	ND	1836,26 (1373,92; 2454,19)	ND	ND	1604,42 (1179,06; 2183,22)	ND

N: Število udeležencev z razpoložljivimi podatki za ustrezni opazovani dogodek

Okrajšave: GMT = geometrična sredina titra; IZ = intervali zaupanja; ND = ni določeno

HIPRA-HH-5

Ta študija je potekajoča, odprto, enokračno, multicentrično klinično preskušanje 3. faze za oceno varnosti in imunogenosti pozitivnega cepljenja s cepivom BIMERVAX za preprečevanje COVID-19 pri osebah, cepljenih z več primarnimi shemami cepljenja, s predhodnimi neresnimi okužbami s COVID-19 ali brez njih. Cepivo BIMERVAX je bilo aplicirano vsaj 91 dni po zadnjem odmerku ali vsaj 30 dni po okužbi s COVID-19. Iz tega kliničnega preskušanja 3. faze so bile izključene nosečnice, posamezniki z oslabljenim imunskim sistemom ali tisti, ki so v zadnjih 12 tednih prejeli imunosupresive. Posamezniki so morali imeti pred študijo najmanj 3-mesečni interval po prejemu imunoterapije (monoklonska protitelesa, plazma).

Vmesno poročilo vključuje podatke skupno 2646 preiskovancev, ki so bili cepljeni s cepivom BIMERVAX kot pozitivnim odmerkom pri zdravih posameznikih (starih vsaj 16 let), ki so bili predhodno cepljeni z različnimi cepivi proti COVID-19 (mRNK cepiva proti COVID19: tozinameran in elasomeran, ter adenovirusna vektorska cepiva: cepivo proti COVID-19 (ChAdOx1-S [rekombinantno]) in cepivo proti COVID-19 (Ad26.COV2-S [rekombinantno])). Od tega je bilo v populacijo imunogenosti vključenih 230 (8 %) preiskovancev. V analizi imunogenosti so bili vsi preiskovanci v skupini s cepivom mRNK cepivo proti COVID-19 (tozinameran)/mRNK cepivo proti COVID-19 (tozinameran) stari od 16 do 17 let.

Mediana starost je bila 34,4 leta (razpon: od 16 do 85 let). Preiskovanci so bili uravnoteženi po spolu, 52,49 % moških in 47,47 % žensk.

Imunogenost so izmerili s psevdovirionskim testom nevtralizacije (PBNA) proti sevu SARS-CoV-2 (D614G) in proti sevom beta, delta in omikron BA.1. Podatki o GMT (geometrična sredina titra: ID₅₀) ob izhodišču (pred dajanjem pozitivnega odmerka) in na 14. dan (2 tedna po dajanju pozitivnega odmerka) so navedeni v naslednji preglednici.

Preglednica 5: Geometrična sredina titrov nevtralizirajočih protiteles (GMT) 14 dni po poživitvenem odmerku s cepivom BIMERVAX pri posameznikih, starih vsaj 16 let, glede na analizo po protokolu

	Predhodno uporabljeno mRNK cepivo (tozinameran) Starost 16–17 let N=11		Predhodno uporabljeno vektorsko cepivo (ChAdOx1-S rekombinantno) Starost ≥ 18 let N=40		Predhodno uporabljeno mRNK cepivo Starost ≥ 18 let N=171	
	GMT	95-% IZ	GMT	95-% IZ	GMT	95-% IZ
Pred poživitvenim odmerkom						
Sev D614G	720,10	356,96; 1452,64	288,58	194,56; 428,02	657,49	499,52; 865,43
Beta	471,68	208,39; 1067,60	539,49	345,97; 841,26	497,77	376,98; 657,26
Delta	803,84	376,27; 1717,26	283,75	182,43; 441,35	914,68	657,97; 1271,55
Omikron BA.1	257,99	99,98; 665,71	159,34	94,02; 270,05	221,62	155,51; 315,84
14. dan po poživitvenem odmerku						
Sev D614G	4753,65	2356,45; 9589,48	2298,81	1549,89; 3409,63	4437,27	3371,158; 5840,55
Beta	8820,74	3897,14; 19964,72	5009,47	3212,53; 7811,54	6857,95	5193,76; 9055,38
Delta	7564,79	3541,05; 16160,76	2600,31	1671,78; 4044,56	5811,47	4180,44; 8078,87
Omikron BA.1	5757,43	2231,25; 14856,19	1847,41	1090,05; 3131,00	4379,81	3073,24; 6241,85

N: Število udeležencev z razpoložljivimi podatki za ustrezni opazovani dogodek

Okrajšave: GMT = geometrična sredina titra; IZ: intervali zaupanja

Mladostniki, stari od 12 do 17 let

Imunogenost cepiva BIMERVAX pri posameznikih, starih od 12 do 17 let, so ocenili v multicentričnem kliničnem preskušanju faze 2b (študija HIPRA-HH-3).

HIPRA-HH-3

Ta študija je potekajoča, odprto, nenadzorovano, enokračno, multicentrično, neinferiorno klinično preskušanje faze 2b za oceno varnosti in imunogenosti poživitvenega cepljenja s cepivom BIMERVAX pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let. Cepivo BIMERVAX so dajali vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku primarne serije. Študija HIPRA-HH-3 je izključila mladostnice, ki so bile noseče, in mladostnike, ki so bili imunokompromitirani ali ki so v 90 dneh prejeli imunosupresive. Udeleženci z znano anamnezo okužbe s SARS-CoV-2 so bili izključeni iz analize imunogenosti.

V času vmesne analize je bilo skupaj 240 mladostnikov cepljenih s poživitvenim odmerkom cepiva BIMERVAX. Od tega je bilo za analizo imunogenosti primernih 88 posameznikov. Primarna analiza imunogenosti, merjena s testom nevtralizacije na osnovi Pseudoviriona (PBNA- Pseudovirion-based neutralisation assay), je primerjala geometrijske povprečne titre (GMT- geometric mean titres) nevtralizirajočih protiteles proti Omicron BA.1 s tistimi, ki so jih opazili pri mladih odraslih udeležencih (starih od 18 do 25 let) in tvorijo osrednjo študijo faze 2b pri odraslih (HIPRA-H-2) ob izhodišču in na 14. dan (2 tedna po dajanju poživitvenega odmerka). Pri obeh skupinah udeležencev, vključenih v analizo, ni bilo predhodno dokumentirane anamneze okužbe s SARS-CoV-2.

Podatki o titrih nevtralizirajočih protiteles proti zdravilu Omicron BA.1 ob izhodišču (pred dajanjem poživitvenega odmerka) in na 14. dan po cepljenju so navedeni v naslednji preglednici.

Preglednica 6: Titri nevtralizirajočih protiteles proti Omicron BA.1 v 14 dneh po cepljenju s cepivom BIMERVAX pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let (populacija imunogenosti)

	Statistika	Mladostniki (12–15 let) (N = 61)	Mladostniki (16–17 let) (N = 27)	Skupaj (12–17 let) N = (88)
Izhodišče	Geometrijsko povprečje	1240,77	1457,30	1303,54
	95-odstotni IZ	894,78; 1720,55	984,9; 2156,3	1016,05; 1672,39
14. dan	Geometrijsko povprečje	22 970,81	26 792,00	24 081,34
	95-odstotni IZ	18 033,27; 29 260,25	20 150,31; 35 622,86	19 741,36; 29 375,43
	GMFR	18,51	18,38	18,47
	95-odstotni IZ	13,28; 25,81	13,15; 25,71	14,41; 23,69
	≥ 4-kratna sprememba od izhodišča, n (%)	54 (88,5)	27 (100)	81 (92)
	95-odstotni IZ	77,8; 95,3	87,2; 100	84,3 ; 96,7

N: Število udeležencev z razpoložljivimi podatki za ustrezni opazovani dogodek

Okrajšave: GMFR = Geometrično povprečno tveganje povečanja; IZ: intervali zaupanja

Starejši

Imunogenost zdravila BIMERVAX je bila dokazana pri starejši populaciji (≥ 65 let).

Imunsko oslABLJena populacija

Imunogenost in varnost poživitvenega odmerka cepiva BIMERVAX sta bili ocenjeni v multicentričnem kliničnem odprtem preskušanju faze 2b/3 z eno skupino (HIPRA-HH-4), izvedenem na odraslih z obstoječimi boleznimi z imunosupresijo, med katerimi so bili bolniki, okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) in s stabilno ravno T-celic $CD4 < 400/mm^3$ v zadnjih 6 mesecih, bolniki s presajenimi ledvicami, ki so prejeli vzdrževalno imunosupresivno zdravljenje, bolniki na hemodializi/peritonealni dializi, bolniki z nezadostnim številom primarnih protiteles, ki so prejeli nadomestno zdravljenje z IgG, in bolniki z avtoimunskimi boleznimi, ki so se zdravili z rituksimabom/okrelizumabom. Poživitveni odmerek cepiva BIMERVAX je bil dan vsaj 91 dni po 3 predhodnih odmerkih cepiva proti covidu-19 ali po 2 odmerkih in dokumentirani anamnezi covid-19. Udeleženci z anamnezo covid-19 so bili lahko vključeni, če so bili diagnosticirani vsaj 91 dni pred vključitvijo.

Skupno je bilo s poživitvenim odmerkom cepiva BIMERVAX, cepljenih 238 posameznikov, analiziranih pa je bilo skupno 228 udeležencev, razen tistih, ki so bili v 14 dneh po poživitvenem odmerku pozitivni na covid-19. Mediana starost je bila 56 let (razpon: od 21 do 90 let).

Imunogenost so izmerili s testom nevtralizacije na osnovi psevdoviriona (PBNA) proti sevu SARS-CoV-2 (D614G) ter proti različicam beta in omikron BA.1 in BA.4/5 do 12 mesecev po poživitvenem odmerku v vseh preučevanih imunosupresivnih boleznih, razen pri osebam s potrjeno okužbo z virusom HIV, pri katerih je bila imunogenost izmerjena s testom nevtralizacije virusa (VNA) proti sevu SARS-CoV-2 (D614G) in proti različici omikron BA.2. Poživitveni odmerek cepiva BIMERVAX je povečal humoralni imunski odziv pri vseh imunosupresivnih boleznih, razen pri osebam z avtoimunskimi boleznimi, ki so se zdravile z rituksimabom/okrelizumabom. Vendar primerjava z imunokompetentnimi osebami za obveščanje o velikosti potencialne razlike v zvezi z imunskimi odzivi ni bila izvedena. Zato klinični pomen imunskih odzivov, o katerih so poročali pri posameznikih z oslABLJenim imunskim sistemom, ni znan.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s cepivom BIMERVAX za eno ali več podskupin pediatrične populacije za preprečevanje COVID-19 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Genotoksičnost in kancerogeni potencial

Genotoksičnosti in kancerogenega potenciala cepiva BIMERVAX LP.8.1 niso ovrednotili. Za komponente cepiva se ne pričakuje, da bi imele genotoksičen ali kancerogeni potencial.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študija vpliva na razvoj in sposobnost razmnoževanja je bila izvedena pri podganjih samicah in samcih pred parjenjem in med brejostjo. Cepivo BIMERVAX so podganjim samicam intramuskularno dali štirikrat (v odmerku, ki ustreza polnemu odmerku pri človeku), in sicer 21 in 14 dni pred parjenjem, ter na 9. in 19. dan brejosti. Samci so prejeli tri odmerke; 35, 28 in 6 dni pred parjenjem. S cepivom povezanih neželenih učinkov na plodnost, brejost/laktacijo ali razvoj zarodka/ploda in potomcev niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev fosfat dodekahidrat
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
kalijev klorid
voda za injekcije

Za adjuvans glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Cepiva ne smemo mešati z drugimi cepivi ali redčiti.

6.3 Rok uporabnosti

1 leto pri 2 °C –8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).
Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,5 ml emulzije v enoodmerni viali (steklo tipa I), zaprti z elastomernim zamaškom tipa I in aluminijastim tesnilom, opremljenim s plastično odstranljivo zaporko.

Ena enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,5 ml.

Velikosti pakiranj: 1, 10 ali 20 enoodmernih vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Navodila za rokovanje s cepivom in njegovo apliciranje

Za zagotovitev sterilnosti vsakega odmerka mora s cepivom ravnati zdravstveni delavec z aseptično tehniko.

Priprava za uporabo

- Cepivo je pripravljeno za uporabo v viali z enim odmerkom.
- Neodprto cepivo shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in v zunanji obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Vialo s cepivom vzemite iz zunanje ovojnine tik pred uporabo.

Preglejte vialo

- Pred odvzemom odmerka nežno zavrtite vialo. Ne stresajte.
- Vsaka viala vsebuje belo in homogeno emulzijo.
- Cepivo pred dajanjem vizualno preglejte glede delcev in/ali spremembe barve. Če opazite kaj od tega, cepiva ne aplicirajte.

Apliciranje cepiva

- Vsaka viala vsebuje presežek cepiva, kar zagotavlja odvzem 0,5-ml odmerka. Po odvzemu 0,5-ml odmerka preostalo cepivo v viali zavrzite.
- En 0,5-mililitrski odmerek se izvleče v sterilno iglo in sterilno injekcijsko brizgo, ki se daje z intramuskularno injekcijo, po možnosti v deltoidni mišici nadlahti.
- Cepiva se v isti injekcijski brizgi ne sme mešati z drugimi cepivi ali zdravili.
- Ne združujte presežnega cepiva iz več vial.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Hipra Human Health, S.L.U.

Avda. la Selva, 135

17170 Amer (Girona)

ŠPANIJA

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1709/008

EU/1/22/1709/009

EU/1/22/1709/010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. marec 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE
(UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI),
ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine (učinkovin)

Laboratorios Hipra, S.A.
Ctra. C-63, Km 48.300 Polígono
Industrial El Rieral,
17170 Amer (Girona)
Španija

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

- **Uradna sprostitev serije**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprostijo državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (VEČODMERNNA VIALA)

1. IME ZDRAVILA

BIMERVAX emulzija za injiciranje
cepivo proti COVID-19 (rekombinantno, z adjuvansom)
selvakovatein

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek (0,5 ml) vsebuje 40 mikrogramov selvakovateina z adjuvansom SQBA.

Adjuvans SQBA vsebuje skvalen, polisorbat 80, sorbitan trioleat, natrijev citrat, citronsko kislino in vodo za injekcije.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: dinatrijev fosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid in kalijev klorid in voda za injekcije.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

emulzija za injiciranje

10 večodmernih vial

Ena viala vsebuje 10 odmerkov po 0,5 ml.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Vključiti kodo QR

Za več informacij skenirajte kodo ali obiščite www.hipracovidvaccine.com.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po prvem prebodenju shranjujte pri temperaturi od 2–8 °C in ga uporabite v 6 urah.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Hipra Human Health, S.L.U.

Avda. la Selva, 135

17170 Amer (Girona)

ŠPANJA

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1709/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA VEČODMERNE VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

BIMERVAX emulzija za injiciranje
cepivo proti COVID-19 (rekombinantno, z adjuvansom)
selvakovatein
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Intramuskularna uporaba

Vključiti kodo QR

Za več informacij skenirajte kodo ali obiščite www.hipracovidvaccine.com.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 odmerkov po 0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Datum/čas, ko je treba cepivo zavreči:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (5, 10 ali 20 ENOODMERNIH VIAL)

1. IME ZDRAVILA

BIMERVAX emulzija za injiciranje
cepivo proti COVID-19 (rekombinantno, z adjuvansom)
selvakovatein

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek (0,5 ml) vsebuje 40 mikrogramov selvakovateina z adjuvansom SQBA.

Adjuvans SQBA vsebuje skvalen, polisorbitat 80, sorbitan trioleat, natrijev citrat, citronska kislina in vodo za injekcije.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: dinatrijev fosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, kalijev klorid in voda za injekcije.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Emulzija za injiciranje

5 enoodmernih vial

10 enoodmernih vial

20 enoodmernih vial

Ena viala vsebuje 1 odmerek po 0,5 ml.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za enkratno uporabo

Intramuskularna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

Vključiti kodo QR

Za več informacij skenirajte kodo ali obiščite www.hipracovidvaccine.com.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1709/002 5 enoodmernih vial (1 odmerek na vialo)
EU/1/22/1709/003 10 enoodmernih vial (1 odmerek na vialo)
EU/1/22/1709/004 20 enoodmernih vial (1 odmerek na vialo)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA ENOODMERNE VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

BIMERVAX emulzija za injiciranje
cepivo proti COVID-19 (rekombinantno, z adjuvansom)
selvakovatein
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Intramuskularna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 odmerek po 0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (5, 10 ali 20 ENOODMERNIH VIAL)

1. IME ZDRAVILA

BIMERVAX XBB.1.16 emulzija za injiciranje
cepivo proti COVID-19 (rekombinantno, z adjuvansom)
damlekovatein

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek (0,5 ml) vsebuje 40 mikrogramov damlekovatein z adjuvansom SQBA.

Adjuvans SQBA vsebuje skvalen, polisorbitat 80, sorbitan trioleat, natrijev citrat, citronska kislina in vodo za injekcije.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: dinatrijev fosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, kalijev klorid in voda za injekcije.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

emulzija za injiciranje

5 enoodmernih vial

10 enoodmernih vial

20 enoodmernih vial

Ena viala vsebuje 1 odmerek po 0,5 ml.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Hipra Human Health, S.L.U.

Avda. la Selva, 135

17170 Amer (Girona)

ŠPANIJA

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1709/005 5 enoodmernih vial (1 odmerek na vialo)

EU/1/22/1709/006 10 enoodmernih vial (1 odmerek na vialo)

EU/1/22/1709/007 20 enoodmernih vial (1 odmerek na vialo)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA ENOODMERNE VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

BIMERVAX XBB.1.16 emulzija za injiciranje
cepivo proti COVID-19 (rekombinantno, z adjuvansom)
damlekovatein
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

intramuskularna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 odmerek po 0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (1, 10 ali 20 ENOODMERNIH VIAL)

1. IME ZDRAVILA

BIMERVAX LP.8.1 emulzija za injiciranje
cepivo proti COVID-19 (rekombinantno, z adjuvansom)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek (0,5 ml) vsebuje 40 mikrogramov rekombinantnega fuzijskega homodimera receptorjeve domene za vezavo virusa SARS-CoV-2 (LP.8.1 – sev LP.8.1) z adjuvansom SQBA.

Adjuvans SQBA vsebuje skvalen, polisorbitat 80, sorbitan trioleat, natrijev citrat, citronska kislina in vodo za injekcije.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: dinatrijev fosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, kalijev klorid in voda za injekcije.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

emulzija za injiciranje

1 enoodmerna viala

10 enoodmernih vial

20 enoodmernih vial

Ena viala vsebuje 1 odmerek po 0,5 ml.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Hipra Human Health, S.L.U.

Avda. la Selva, 135

17170 Amer (Girona)

ŠPANIJA

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1709/008 10 enoodmernih vial (1 odmerek na vialo)

EU/1/22/1709/009 20 enoodmernih vial (1 odmerek na vialo)

EU/1/22/1709/010 1 enoodmerna viala (1 odmerek na vialo)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA ENOODMERNE VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

BIMERVAX LP.8.1 emulzija za injiciranje
cepivo proti COVID-19 (rekombinantno, z adjuvansom)
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

intramuskularna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 odmerek po 0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

BIMERVAX emulzija za injiciranje cepivo proti COVID-19 (rekombinantno, z adjuvansom) selvakovatein

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred cepljenjem natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo BIMERVAX in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden prejmete cepivo BIMERVAX
3. Kako se daje cepivo BIMERVAX
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila BIMERVAX
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo BIMERVAX in za kaj ga uporabljamo

BIMERVAX je cepivo, ki se uporablja za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča virus SARS-CoV-2.

Cepivo BIMERVAX se daje posameznikom, starim 12 let in več, ki so predhodno prejeli mRNA cepivo proti COVID-19.

Cepivo spodbudi imunski sistem (naravna obramba telesa), da proizvaja posebna protitelesa in krvne celice, ki delujejo proti virusu, in ga zaščitijo pred COVID-19. Nobena od sestavin tega cepiva ne more povzročiti COVID-19.

2. Kaj morate vedeti, preden prejmete cepivo BIMERVAX

Zdravila BIMERVAX ne smete prejeti

- če ste alergični na učinkovino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred cepljenjem s cepivom BIMERVAX se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- ste kdaj imeli hudo ali življenjsko nevarno alergijsko reakcijo po katerem koli drugem cepljenju;
- ste kdaj omedleli po injiciranju z injekcijsko iglo;
- imate visoko telesno temperaturo (več kot 38 °C) ali hudo okužbo. Vendar se lahko cepite, če imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, na primer prehlad;
- imate težave s krvavitvami, zlahka dobite modrice ali uporabljate zdravilo za preprečevanje krvnih strdkov (antikoagulant);

- vaš imunski sistem ne deluje pravilno (imunska pomanjkljivost) ali jemljete zdravila, ki oslabijo imunski sistem (kot so veliki odmerki kortikosteroidov, imunosupresivi ali zdravila proti raku).

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas (ali niste prepričani), se pred cepljenjem s cepivom BIMERVAX posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Kot pri vsakem cepivu tudi cepivo BIMERVAX morda ne bo v celoti zaščitilo vseh, ki ga prejmejo, in ni znano, kako dolgo bo zaščita trajala.

Otroci

Cepivo BIMERVAX ni priporočljivo za otroke, mlajše od 12 let. Trenutno ni na voljo nobenih informacij o uporabi cepiva BIMERVAX pri otrocih, mlajših od 12 let.

Druga zdravila in cepivo BIMERVAX

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo ali cepivo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se pred cepljenjem posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri neželeni učinki cepiva BIMERVAX, navedeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki), lahko začasno zmanjšajo vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Počakajte, da vsi učinki cepiva izzvenijo, preden vozite ali uporabljate stroje.

Cepivo BIMERVAX vsebuje natrij, kalij in polisorbato

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na odmerek 0,5 ml, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

En odmerek tega cepiva vsebuje 1,18 mg polisorbata 80. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako se daje cepivo BIMERVAX

Posamezniki, stari 12 let in več

Cepivo BIMERVAX vam bodo dali v obliki 0,5-mililitrske injekcije v mišico nadlahti.

Priporočljivo je, da enkratni odmerek cepiva BIMERVAX prejmete vsaj 3 mesece po predhodnem cepljenju z mRNK cepivom proti COVID-19 ali predhodnem poživitvenem odmerku cepiva BIMERVAX.

Po injiciranju vas bodo zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra opazovali približno 15 minut, da bi vas spremljali za znaki alergijske reakcije.

Če ste negotovi glede uporabe cepiva BIMERVAX, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Posamezniki z oslabljenim imunskim sistemom

Če vaš imunski sistem ne deluje pravilno, se lahko dodatni odmerki dajejo v skladu z uradnimi priporočili.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Večina neželenih učinkov se pojavi v 3 dneh po prejemu cepiva in izginejo v nekaj dneh. Če simptomi ne izginejo, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Poiščite nujno zdravniško pomoč, če se kmalu po cepljenju pojavijo simptomi hude alergijske reakcije. Takšni simptomi lahko vključujejo:

- občutek omedlevice ali vrtoglavice;
- spremembe v srčnem utripu;
- zasoplost;
- piskajoče dihanje;
- otekanje ustnic, obraza ali grla;
- srbeča otekline pod kožo (koprivnica) ali izpuščaj;
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje;
- bolečine v trebuhu.

Pri cepivu BIMERVAX se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol,
- bolečine na mestu injiciranja,
- občutek hude utrujenosti,
- bolečine v mišicah.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- rdečina, otekline ali občutljivost na mestu injiciranja,
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje,
- driska,
- zvišana telesna temperatura,
- povečane bezgavke,
- bolečine pod pazduho.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- mrzlica ali občutek vročine,
- omotica,
- srbečica na mestu, kjer ste prejeli injekcijo,
- bolečine v sklepih,
- občutek šibkosti ali pomanjkanje energije,
- zaspanost,
- srbenje kože,
- splošno slabo počutje.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- hladen pot,
- nenavaden občutek v koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšana občutljivost, zlasti na koži (hipestezija),
- bolečine v trebuhu,
- bolečina pri požiranju,
- alergijske reakcije, kot so koprivnica, izpuščaj ali srbečica,
- modrica na mestu injiciranja,
- preobčutljivost na mestu, kjer ste prejeli injekcijo,

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov zaradi enega samega dogodka med kliničnimi preskušanji):

- vnetje srčne ovojnice (perikarditis), ki lahko povzroči zasoplost, palpitacije ali bolečino v prsnem košu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**, in vnesite številko serije (»Lot«), če je na voljo. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila BIMERVAX

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Vaš zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra so odgovorni za shranjevanje tega cepiva in pravilno odstranjevanje neuporabljenega cepiva. Naslednje informacije o shranjevanju, izteku roka uporabnosti, uporabi in ravnanju ter odstranjevanju so namenjene zdravstvenim delavcem.

Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po prvem vbodu večodmerne vialo shranite pri 2 °C–8 °C in porabite v 6 urah.

Informacije o rokovanju so opisane v poglavju, ki je namenjeno zdravstvenim delavcem na koncu navodila za uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material moramo odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo BIMERVAX

- En odmerek (0,5 ml) vsebuje 40 mikrogramov selvakovateina z adjuvansom SQBA.
- Selvakovatein je rekombinantni fuzijski heterodimer proteina RBD virusa SARS-CoV-2 (seva B.1.351 in B.1.1.7), pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNK.
- SQBA je temu cepivu dodan kot adjuvans za pospešitev in izboljšanje zaščitnih učinkov cepiva. Adjuvans SQBA v 0,5 ml odmerku vsebuje: skvalen (9,75 mg), polisorbitat 80 (1,18 mg), sorbitan trioleat (1,18 mg), natrijev citrat (0,66 mg), citronska kislina (0,04 mg) in vodo za injekcije.
- Druge sestavine (pomožne snovi) so: dinatrijev fosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, kalijev klorid, voda za injekcije. Cepivo BIMERVAX vsebuje kalij, natrij in polisorbitat (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila BIMERVAX in vsebina pakiranja

Cepivo je bela homogena emulzija za injiciranje.

Večodmerna viala

5 ml emulzije v viali z gumijastim zamaškom in plastično odstranljivo zaporko.

Ena večodmerna viala vsebuje 10 odmerkov po 0,5 ml.

Velikost pakiranja: 10 večodmernih vial.

Enoodmerna viala

0,5 ml emulzije v viali z gumijastim zamaškom in plastično odstranljivo zaporko.

Ena enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,5 ml.

Velikost pakiranja: 5, 10 ali 20 enoodmernih vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

Odčitajte kodo z mobilno napravo, da dobite navodilo za uporabo v različnih jezikih.

Vstaviti kodo QR.

Ali obiščite URL: www.hipracovidvaccine.com.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Cepivo BIMERVAX injicirajte intramuskularno, po možnosti v deltoidno mišico nadlahti.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

Navodila za rokovanje s cepivom in njegovo apliciranje

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za zagotovitev sterilnosti vsakega odmerka mora s tem cepivom ravnati zdravstveni delavec z aseptično tehniko.

Priprava za uporabo:

- Cepivo je pripravljeno za uporabo.
- Neodprto cepivo shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in ga hranite v zunanji ovojnini, da ga zaščitite pred svetlobo.
- Vialo s cepivom vzemite iz zunanje ovojnine tik pred uporabo.
- Po prvem prebodenju večodmerne viala na označeno mesto na nalepki viala zabeležite datum in čas, ko jo je treba zavreči (6 ur po prvem prebodenju).

Preglejte vialo:

- Nežno zavrtite vialo pred prvim odvzemom cepiva in tudi med vsakim odvzemom cepiva pri večodmerni viali. Ne stresajte.
- Vsaka viala vsebuje belo in homogeno emulzijo.
- Cepivo pred dajanjem vizualno preglejte glede vidnih delcev in/ali obarvanja. Če to opazite, ne aplicirajte cepiva.

Apliciranje cepiva:

- Vsaka viala vsebuje presežek, ki zagotavlja ekstrakcijo največ desetih (10) odmerkov (večodmerna viala) ali enega (1) odmerka (enoodmerna viala) po 0,5 ml.
Zavržite morebitno preostalo cepivo v enoodmerni viali ali večodmerni viali po ekstrakciji 10 odmerkov.
- Vsak 0,5-mililitrski odmerek se izvleče v sterilno iglo in sterilno injekcijsko brizgo in se ga aplicira z intramuskularno injekcijo, po možnosti v deltoidno mišico nadlahti.
- Ko je cepivo v injekcijski brizgi, je stabilno vsaj 6 ur, shranjeno v hladilniku ali pri sobni temperaturi (< 25 °C).
- Cepiva se v isti injekcijski brizgi ne sme mešati z drugimi cepivi ali zdravili.
- Ne združujte presežnega cepiva iz več vial.

Zavržite:

- Po prvem prebodenju odprto večodmerno vialo shranjujte pri 2 °C–8 °C največ 6 ur. Če cepiva ne uporabite v 6 urah po prvem prebodenju večodmerne viala, ga zavržite.
- Vse preostalo cepivo v enoodmerni ali večodmerni viali zavržite, ko izvlečete 10 odmerkov.

Odstranjevanje:

- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

BIMERVAX XBB.1.16 emulzija za injiciranje cepivo proti COVID-19 (rekombinantno, z adjuvansom) damlekovatein

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred cepljenjem natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo BIMERVAX XBB.1.16 in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden prejmete cepivo BIMERVAX XBB.1.16
3. Kako se daje cepivo BIMERVAX XBB.1.16
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila BIMERVAX XBB.1.16
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo BIMERVAX XBB.1.16 in za kaj ga uporabljamo

BIMERVAX XBB.1.16 je cepivo, ki se uporablja za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča virus SARS-CoV-2.

Cepivo BIMERVAX XBB.1.16 se daje posameznikom, starim 12 let in več.

Cepivo spodbudi imunski sistem (naravna obramba telesa), da proizvaja posebna protitelesa in krvne celice, ki delujejo proti virusu, in ga zaščitijo pred COVID-19. Nobena od sestavin tega cepiva ne more povzročiti COVID-19.

2. Kaj morate vedeti, preden prejmete cepivo BIMERVAX XBB.1.16

Zdravila BIMERVAX XBB.1.16 ne smete prejeti

- če ste alergični na učinkovino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred cepljenjem s cepivom BIMERVAX XBB.1.16 se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- ste kdaj imeli hudo ali življenjsko nevarno alergijsko reakcijo po katerem koli drugem cepljenju;
- ste kdaj omedleli po injiciranju z injekcijsko iglo;
- imate visoko telesno temperaturo (več kot 38 °C) ali hudo okužbo. Vendar se lahko cepite, če imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, na primer prehlad;
- imate težave s krvavitvami, zlahka dobite modrice ali uporabljate zdravilo za preprečevanje krvnih strdkov (antikoagulant);

- vaš imunski sistem ne deluje pravilno (imunska pomanjkljivost) ali jemljete zdravila, ki oslabijo imunski sistem (kot so veliki odmerki kortikosteroidov, imunosupresivi ali zdravila proti raku).

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas (ali niste prepričani), se pred cepljenjem s cepivom BIMERVAX XBB.1.16 posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Kot pri vsakem cepivu tudi cepivo BIMERVAX XBB.1.16 morda ne bo v celoti zaščitilo vseh, ki ga prejmejo, in ni znano, kako dolgo bo zaščita trajala.

Otroci

Cepivo BIMERVAX XBB.1.16 ni priporočljivo za otroke, mlajše od 12 let. Trenutno ni na voljo nobenih informacij o uporabi cepiva BIMERVAX XBB.1.16 pri otrocih, mlajših od 12 let.

Druga zdravila in cepivo BIMERVAX XBB.1.16

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo ali cepivo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se pred cepljenjem posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri neželeni učinki cepiva BIMERVAX XBB.1.16, navedeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki), lahko začasno zmanjšajo vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Počakajte, da vsi učinki cepiva izzvenijo, preden vozite ali uporabljate stroje.

Cepivo BIMERVAX XBB.1.16 vsebuje natrij, kalij in polisorb

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na odmerek 0,5 ml, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

En odmerek tega cepiva vsebuje 1,18 mg polisorbata 80. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako se daje cepivo BIMERVAX XBB.1.16

Posamezniki, stari 12 let in več

Cepivo BIMERVAX XBB.1.16 vam bodo dali v obliki 0,5-mililitrske injekcije v mišico nadlahti.

Priporočljivo je, da cepivo BIMERVAX XBB.1.16 v enkratnem odmerku prejmete vsaj 6 mesecev po predhodnem odmerku cepiva proti covidu-19.

Po injiciranju vas bodo zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra opazovali približno 15 minut, da bi vas spremljali za znaki alergijske reakcije.

Če ste negotovi glede uporabe cepiva BIMERVAX XBB.1.16, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Posamezniki z oslabljenim imunskim sistemom

Če vaš imunski sistem ne deluje pravilno, se lahko dodatni odmerki dajejo v skladu z uradnimi priporočili.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Večina neželenih učinkov se pojavi v 3 dneh po prejemu cepiva in izginejo v nekaj dneh. Če simptomi ne izginejo, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Poiščite nujno zdravniško pomoč, če se kmalu po cepljenju pojavijo simptomi hude alergijske reakcije. Takšni simptomi lahko vključujejo:

- občutek omedlevice ali vrtoglavice;
- spremembe v srčnem utripu;
- zasoplost;
- piskajoče dihanje;
- otekanje ustnic, obraza ali grla;
- srbeča oteklinna pod kožo (koprivnica) ali izpuščaj;
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje;
- bolečine v trebuhu.

Pri cepivu BIMERVAX XBB.1.16 se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol,
- bolečine na mestu injiciranja,
- občutek hude utrujenosti,
- bolečine v mišicah.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- rdečina, oteklinna ali občutljivost na mestu injiciranja,
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje,
- driska,
- zvišana telesna temperatura,
- povečane bezgavke,
- bolečine pod pazduho.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- mrzlica ali občutek vročine,
- omotica,
- srbečica na mestu, kjer ste prejeli injekcijo,
- bolečine v sklepih,
- občutek šibkosti ali pomanjkanje energije,
- zaspanost,
- srbenje kože,
- splošno slabo počutje.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- hladen pot,
- nenavaden občutek v koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšana občutljivost, zlasti na koži (hipestezija),
- bolečine v trebuhu,
- bolečina pri požiranju,
- alergijske reakcije, kot so koprivnica, izpuščaj ali srbečica,
- modrica na mestu injiciranja,
- preobčutljivost na mestu, kjer ste prejeli injekcijo,

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov zaradi enega samega dogodka med kliničnimi preskušnji):

- vnetje srčne ovojnice (perikarditis), ki lahko povzroči zasoplost, palpitacije ali bolečino v prsnem košu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**, in vnesite številko serije (»Lot«), če je na voljo. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila BIMERVAX XBB.1.16

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Vaš zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra so odgovorni za shranjevanje tega cepiva in pravilno odstranjevanje neuporabljenega cepiva. Naslednje informacije o shranjevanju, izteku roka uporabnosti, uporabi in ravnanju ter odstranjevanju so namenjene zdravstvenim delavcem.

Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Informacije o rokovanju so opisane v poglavju, ki je namenjeno zdravstvenim delavcem na koncu navodila za uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material moramo odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo BIMERVAX XBB.1.16

- En odmerek (0,5 ml) vsebuje 40 mikrogramov damlekovatein z adjuvansom SQBA.
- Damlekovatein je rekombinantni fuzijski homodimer proteina RBD virusa SARS-CoV-2 (seva Omikron XBB.1.16 - XBB.1.16), pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNK.
- SQBA je temu cepivu dodan kot adjuvans za pospešitev in izboljšanje zaščitnih učinkov cepiva. Adjuvans SQBA v 0,5 ml odmerku vsebuje: skvalen (9,75 mg), polisorbitat 80 (1,18 mg), sorbitan trioleat (1,18 mg), natrijev citrat (0,66 mg), citronsko kislino (0,04 mg) in vodo za injekcije.
- Druge sestavine (pomožne snovi) so: dinatrijev fosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, kalijev klorid, voda za injekcije. Cepivo BIMERVAX XBB.1.16 vsebuje kalij, natrij in polisorbitat (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila BIMERVAX XBB.1.16 in vsebina pakiranja

Cepivo je bela homogena emulzija za injiciranje.

0,5 ml emulzije v viali z gumijastim zamaškom in plastično odstranljivo zaporko.

Ena enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,5 ml.

Velikost pakiranja: 5, 10 ali 20 enoodmernih vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

Odčitajte kodo z mobilno napravo, da dobite navodilo za uporabo v različnih jezikih.

Vstaviti kodo QR.

Ali obiščite URL: www.hipracovidvaccine.com.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Cepivo BIMERVAX XBB.1.16 injicirajte intramuskularno, po možnosti v deltoidno mišico nadlahti.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

Navodila za rokovanje s cepivom in njegovo apliciranje

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za zagotovitev sterilnosti vsakega odmerka mora s tem cepivom ravnati zdravstveni delavec z aseptično tehniko.

Priprava za uporabo:

- Cepivo je pripravljeno za uporabo.
- Neodprto cepivo shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in v zunanji ovojnini, da ga zaščitite pred svetlobo.
- Vialo s cepivom vzemite iz zunanje ovojnine tik pred uporabo.

Preglejte vialo:

- Pred odvzemom odmerka nežno zavrtite vialo. Ne stresajte.
- Vsaka viala vsebuje belo in homogeno emulzijo.
- Cepivo pred dajanjem vizualno preglejte glede vidnih delcev in/ali spremembe barve. Če opazite kaj od tega, cepiva ne aplicirajte.

Apliciranje cepiva:

- Vsaka viala vsebuje presežek cepiva, kar zagotavlja odvzem 0,5-ml odmerka. Po odvzemu 0,5-ml odmerka preostalo cepivo v viali zavrzite.
- En 0,5-mililitrski odmerek se izvleče v sterilno iglo in sterilno injekcijsko brizgo, ki se daje z intramuskularno injekcijo, po možnosti v deltoidni mišici nadlahti.
- Cepiva se v isti injekcijski brizgi ne sme mešati z drugimi cepivi ali zdravili.
- Ne združujte presežnega cepiva iz več vial.

Odstranjevanje:

- Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

BIMERVAX LP.8.1 emulzija za injiciranje cepivo proti COVID-19 (rekombinantno, z adjuvansom)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred cepljenjem natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo BIMERVAX LP.8.1 in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden prejmete cepivo BIMERVAX LP.8.1
3. Kako se daje cepivo BIMERVAX LP.8.1
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila BIMERVAX LP.8.1
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo BIMERVAX LP.8.1 in za kaj ga uporabljamo

BIMERVAX LP.8.1 je cepivo, ki se uporablja za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča virus SARS-CoV-2.

Cepivo BIMERVAX LP.8.1 se daje posameznikom, starim 12 let in več.

Cepivo spodbudi imunski sistem (naravna obramba telesa), da proizvaja posebna protitelesa in krvne celice, ki delujejo proti virusu, in ga zaščitijo pred COVID-19. Nobena od sestavin tega cepiva ne more povzročiti COVID-19.

2. Kaj morate vedeti, preden prejmete cepivo BIMERVAX LP.8.1

Zdravila BIMERVAX LP.8.1 ne smete prejeti

- če ste alergični na učinkovino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred cepljenjem s cepivom BIMERVAX LP.8.1 se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- ste kdaj imeli hudo ali življenjsko nevarno alergijsko reakcijo po katerem koli drugem cepljenju;
- ste kdaj omedleli po injiciranju z injekcijsko iglo;
- imate visoko telesno temperaturo (več kot 38 °C) ali hudo okužbo. Vendar se lahko cepite, če imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, na primer prehlad;
- imate težave s krvavitvami, zlahka dobite modrice ali uporabljate zdravilo za preprečevanje krvnih strdkov (antikoagulant);
- vaš imunski sistem ne deluje pravilno (imunska pomanjkljivost) ali jemljete zdravila, ki oslabijo imunski sistem (kot so veliki odmerki kortikosteroidov, imunosupresivi ali zdravila proti raku).

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas (ali niste prepričani), se pred cepljenjem s cepivom BIMERVAX LP.8.1 posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Kot pri vsakem cepivu tudi cepivo BIMERVAX LP.8.1 morda ne bo v celoti zaščitilo vseh, ki ga prejmejo, in ni znano, kako dolgo bo zaščita trajala.

Otroci

Cepivo BIMERVAX LP.8.1 ni priporočljivo za otroke, mlajše od 12 let. Trenutno ni na voljo nobenih informacij o uporabi cepiva BIMERVAX LP.8.1 pri otrocih, mlajših od 12 let.

Druga zdravila in cepivo BIMERVAX LP.8.1

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo ali cepivo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se pred cepljenjem posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri neželeni učinki cepiva BIMERVAX LP.8.1, navedeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki), lahko začasno zmanjšajo vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Počakajte, da vsi učinki cepiva izzvenijo, preden vozite ali uporabljate stroje.

Cepivo BIMERVAX LP.8.1 vsebuje natrij, kalij in polisorbit

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na odmerek 0,5 ml, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

En odmerek tega cepiva vsebuje 1,18 mg polisorbata 80. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako se daje cepivo BIMERVAX LP.8.1

Posamezniki, stari 12 let in več

Cepivo BIMERVAX LP.8.1 vam bodo dali v obliki 0,5-mililitrske injekcije v mišico nadlahti.

Priporočljivo je, da cepivo BIMERVAX LP.8.1 v enkratnem odmerku prejmete vsaj 6 mesecev po predhodnem odmerku cepiva proti covidu-19.

Po injiciranju vas bodo zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra opazovali približno 15 minut, da bi vas spremljali za znaki alergijske reakcije.

Če ste negotovi glede uporabe cepiva BIMERVAX LP.8.1, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Posamezniki z oslabljenim imunskim sistemom

Če vaš imunski sistem ne deluje pravilno, se lahko dodatni odmerki dajejo v skladu z uradnimi priporočili.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Večina neželenih učinkov se pojavi v 3 dneh po prejemu cepiva in izginejo v nekaj dneh. Če simptomi ne izginejo, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Poiščite nujno zdravniško pomoč, če se kmalu po cepljenju pojavijo simptomi hude alergijske reakcije. Takšni simptomi lahko vključujejo:

- občutek omedlevice ali vrtoglavice;
- spremembe v srčnem utripu;
- zasoplost;
- piskajoče dihanje;
- otekanje ustnic, obraza ali grla;
- srbeča oteklina pod kožo (koprivnica) ali izpuščaj;
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje;
- bolečine v trebuhu.

Pri cepivu BIMERVAX LP.8.1 se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol,
- bolečine na mestu injiciranja,
- občutek hude utrujenosti,
- bolečine v mišicah.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- rdečina, oteklina ali občutljivost na mestu injiciranja,
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje,
- driska,
- zvišana telesna temperatura,
- povečane bezgavke,
- bolečine pod pazduho.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- mrzlica ali občutek vročine,
- omotica,
- srbečica na mestu, kjer ste prejeli injekcijo,
- bolečine v sklepih,
- občutek šibkosti ali pomanjkanje energije,
- zaspanost,
- srbenje kože,
- splošno slabo počutje.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- hladen pot,
- nenavaden občutek v koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšana občutljivost, zlasti na koži (hipestezija),
- bolečine v trebuhu,
- bolečina pri požiranju,
- alergijske reakcije, kot so koprivnica, izpuščaj ali srbečica,
- modrica na mestu injiciranja.
- preobčutljivost na mestu, kjer ste prejeli injekcijo.

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov zaradi enega samega dogodka med kliničnimi preskušnji):

- vnetje srčne ovojnice (perikarditis), ki lahko povzroči zasoplost, palpitacije ali bolečino v prsnem košu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#), in vnesite številko serije (»Lot«), če je na voljo. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila BIMERVAX LP.8.1

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra so odgovorni za shranjevanje tega cepiva in pravilno odstranjevanje neuporabljenega cepiva. Naslednje informacije o shranjevanju, izteku roka uporabnosti, uporabi in ravnanju ter odstranjevanju so namenjene zdravstvenim delavcem.

Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Viale shranjujte zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Informacije o rokovanju so opisane v poglavju, ki je namenjeno zdravstvenim delavcem na koncu navodila za uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material moramo odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo BIMERVAX LP.8.1

- En odmerek (0,5 ml) vsebuje 40 mikrogramov rekombinantnega fuzijskega homodimera* receptorjeve domene za vezavo (Receptor Binding Domain, RBD) proteina bodice virusa SARS-CoV-2 (sev Omikron LP.8.1-LP.8.1), z adjuvansom SQBA.

*pridobljen v celični liniji iz ovarijev kitajskega hrčka (CHO) s tehnologijo rekombinantne DNK z uporabo plazmidnega ekspresijskega vektorja.

- SQBA je temu cepivu dodan kot adjuvans za pospešitev in izboljšanje zaščitnih učinkov cepiva. Adjuvans SQBA v 0,5 ml odmerku vsebuje: skvalen (9,75 mg), polisorbitat 80 (1,18 mg), sorbitan trioleat (1,18 mg), natrijev citrat (0,66 mg), citronsko kislino (0,04 mg) in vodo za injekcije.
- Druge sestavine (pomožne snovi) so: dinatrijev fosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, kalijev klorid, voda za injekcije. Cepivo BIMERVAX LP.8.1 vsebuje kalij, natrij in polisorbitat (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila BIMERVAX LP.8.1 in vsebina pakiranja

Cepivo je bela homogena emulzija za injiciranje.

0,5 ml emulzije v viali z gumijastim zamaškom in plastično odstranljivo zaporko.

Ena enodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,5 ml.

Velikost pakiranja: 1, 10 ali 20 enodmernih vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

Odčitajte kodo z mobilno napravo, da dobite navodilo za uporabo v različnih jezikih.

Vstaviti kodo QR.

Ali obiščite URL: www.hipracovidvaccine.com.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Cepivo BIMERVAX LP.8.1 injicirajte intramuskularno, po možnosti v deltoidno mišico nadlahti.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

Navodila za rokovanje s cepivom in njegovo apliciranje

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za zagotovitev sterilnosti vsakega odmerka mora s tem cepivom ravnati zdravstveni delavec z aseptično tehniko.

Priprava za uporabo:

- Cepivo je pripravljeno za uporabo.
- Neodprto cepivo shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in v zunanji ovojnini, da ga zaščitite pred svetlobo.
- Vialo s cepivom vzemite iz zunanje ovojnine tik pred uporabo.

Preglejte vialo:

- Pred odvzemom odmerka nežno zavrtite vialo. Ne stresajte.
- Vsaka viala vsebuje belo in homogeno emulzijo.
- Cepivo pred dajanjem vizualno preglejte glede vidnih delcev in/ali spremembe barve. Če opazite kaj od tega, cepiva ne aplicirajte.

Apliciranje cepiva:

- Vsaka viala vsebuje presežek cepiva, kar zagotavlja odvzem 0,5-ml odmerka. Po odvzemu 0,5-ml odmerka preostalo cepivo v viali zavrzite.
- En 0,5-mililitrski odmerek se izvleče v sterilno iglo in sterilno injekcijsko brizgo, ki se daje z intramuskularno injekcijo, po možnosti v deltoidni mišici nadlahti.
- Cepiva se v isti injekcijski brizgi ne sme mešati z drugimi cepivi ali zdravili.
- Ne združujte presežnega cepiva iz več vial.

Odstranjevanje:

- Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.