PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

BIMERVAX emulzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Višedozna bočica koja sadrži 10 doza od 0,5 ml ili jednodozna bočica koja sadrži 1 dozu od 0,5 ml.

Jedna doza (0,5 ml) sadrži 40 mikrograma selvakovateina i adjuvans SQBA.

Selvakovatein je rekombinantni fuzijski heterodimer domene za vezanje na receptor (engl. *receptor binding domain,* RBD) proteina šiljka virusa SARS-CoV-2 (sojevi B.1.351 i B.1.1.7) proizveden tehnologijom rekombinantne DNA primjenom plazmidnog ekspresijskog vektora u staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Adjuvans SQBA po dozi od 0,5 ml sadrži: skvalen (9,75 mg), polisorbat 80 (1,18 mg), sorbitantrioleat (1,18 mg), natrijev citrat (0,66 mg), citratnu kiselinu (0,04 mg) i vodu za injekcije.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Emulzija za injekciju (injekcija)
Bijela homogena emulzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cjepivo BIMERVAX indicirano je kao docjepna doza za aktivnu imunizaciju radi prevencije bolesti COVID-19 u osoba u dobi od 12 godina i starijih koje su prethodno primile mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Ovo cjepivo treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Osobe u dobi od 12 godina i starije
Treba primijeniti jednu intramuskularnu dozu (0,5 ml) cjepiva BIMERVAX najmanje 6 mjeseci nakon prethodnog mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (vidjeti dio 5.1).
Cjepivo BIMERVAX može se također dati najmanje 6 mjeseci nakon prethodnog docjepljivanja cjepivom BIMERVAX.

Imunokompromitirane osobe
Dodatne doze mogu se primijeniti osobama koje su teško imunokompromitirane u skladu sa službenim preporukama, vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

Starija populacija
Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi od ≥ 65 godina.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost cjepiva BIMERVAX u djece mlađe od 12 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

BIMERVAX se primjenjuje isključivo intramuskularno, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.

Cjepivo nemojte primjenjivati intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva, vidjeti dio 4.4.

Za upute o rukovanju i zbrinjavanju cjepiva, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost i anafilaksija

Događaji anafilaksije prijavljeni su kod primjene cjepiva protiv bolesti COVID-19. Odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor moraju uvijek biti promptno dostupni u slučaju anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Preporučuje se pažljivo promatranje tijekom najmanje 15 minuta nakon cijepljenja.

Ne smiju se davati daljnje doze cjepiva onima koji su doživjeli anafilaksiju nakon prethodne doze cjepiva BIMERVAX.

Reakcije povezane s anksioznošću

Reakcije povezane s anksioznošću, uključujući vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili reakcije povezane sa stresom, mogu se javiti vezano uz cijepljenje kao psihogena reakcija na injekciju iglom. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istodobna bolest

Cijepljenje treba odgoditi u osoba s akutnom teškom febrilnom bolešću ili akutnom infekcijom. Cijepljenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Kao i s drugim intramuskularnim injekcijama, cjepivo je potrebno oprezno primjenjivati u osoba koje primaju antikoagulacijsku terapiju ili onih s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem

koagulacije (poput hemofilije) jer u tih osoba može doći do krvarenja ili stvaranja modrica nakon intramuskularne primjene.

Imunokompromitirane osobe

Podaci o imunogenosti i sigurnosti cjepiva kada se primjenjuje imunokompromitiranim osobama, uključujući i one koje primaju terapiju imunosupresivima, su ograničeni (vidjeti dio 5.1). Djelotvornost cjepiva BIMERVAX može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Trajanje zaštite

Trajanje zaštite koju pruža ovo cjepivo nije poznato jer se još utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Kao i kod drugih cjepiva, cijepljenje cjepivom BIMERVAX možda neće zaštititi sve primatelje cjepiva.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Kalij
Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

Natrij
Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Polisorbat 80
Ovo cjepivo sadrži 1,18 mg polisorbata 80 u jednoj dozi. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva BIMERVAX s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema iskustva s primjenom cjepiva BIMERVAX u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Primjenu cjepiva BIMERVAX tijekom trudnoće treba razmotriti samo kada potencijalne koristi nadmašuju bilo kakve potencijalne rizike za majku i fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se cjepivo BIMERVAX u majčino mlijeko.

Ne očekuju se učinci na dojeno novorođenče/dojenče jer je sistemska izloženost dojilje cjepivu BIMERVAX zanemariva.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

BIMERVAX ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka navedenih u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Osobe u dobi od 18 godina i starije
Najčešće nuspojave prijavljene nakon docjepne doze cjepiva BIMERVAX u odraslih osoba koje su primile primarnu seriju mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 bile su bol na mjestu primjene injekcije (82,9 %), glavobolja (30,9 %), umor (31,1 %) i mialgija (20,7 %). Medijan trajanja lokalnih i sistemskih nuspojava bio je 1 do 3 dana. Većina nuspojava javila se unutar 3 dana nakon cijepljenja i bila je blage do umjerene težine.

Najčešće nuspojave prijavljene nakon dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX kao četvrte doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (79,9 %), glavobolja (25,0 %) i umor (25,0 %). Medijan trajanja lokalnih i sistemskih nuspojava bio je 1 do 3 dana. Većina nuspojava javila se unutar 3 dana nakon cijepljenja i bila je blage do umjerene težine.

Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina
Najčešće nuspojave prijavljene nakon docjepne doze cjepiva BIMERVAX u adolescenata bile su bol na mjestu primjene injekcije (77,5 %), glavobolja (28,3 %), umor (29,3 %) i malaksalost (22,5 %). Medijan trajanja lokalnih i sistemskih nuspojava iznosio je 1 do 3 dana. Većina nuspojava pojavila se unutar 2 dana nakon cijepljenja i bile su blage do umjerene težine.

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil prikazan u nastavku temelji se na objedinjenim podacima o sigurnosti primjene dobivenim iz dva klinička ispitivanja, jednom faze 2b i jednom faze 3, s ukupno 3156 osoba u dobi od 18 godina i starijih, koje su primile jednu docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX najmanje 3 mjeseca nakon prethodnog cjepiva protiv bolesti COVID-19. Medijan trajanja praćenja sigurnosti bio je 12 mjeseci za 99,4 % osoba i 6 mjeseci za 0,6 % osoba.

Sigurnost dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX kao četvrte doze procijenjena je u 288 osoba u dobi od 18 godina i starijih koje su primile seriju od 3 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) ili seriju od 2 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) i 1 dozu cjepiva BIMERVAX te primile dodatnu docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX između 6 i 12 mjeseci nakon treće prethodne doze.

Sigurnost docjepne doze cjepiva BIMERVAX u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina temelji se na sigurnosnim podacima iz kliničkog ispitivanja faze 3 i kliničkog ispitivanja faze 2b koje je u tijeku. Ukupno 276 sudionika, sa i bez anamneze prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2, primilo je docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze primarne serije.

Nuspojave uočene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u nastavku prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave iz kliničkih ispitivanja cjepiva BIMERVAX u osoba u dobi od 12 godina i starijih

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava		limfadenopatija[a]			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja		omaglica somnolencija	parestezija hipoestezija	
Srčani poremećaji					perikarditis[c]
Poremećaji probavnog sustava		proljev povraćanje mučnina		odinofagija bol u abdomenu[b]	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			pruritus	urtikarija hladan znoj osip eritem	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija		artralgija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu primjene injekcije umor	oticanje na mjestu primjene injekcije eritem na mjestu primjene injekcije induracija na mjestu primjene injekcije pireksija aksilarna bol	astenija zimica malaksalost pruritus na mjestu primjene injekcije	modrice na mjestu primjene injekcije preosjetljivost na mjestu primjene injekcije	

[a] Ovaj je pojam također uključivao događaje prijavljene kao limfadenitis
[b] Ovaj je pojam također uključivao događaje prijavljene kao bol u gornjem i donjem dijelu abdomena
[c] Na temelju jednog događaja tijekom kliničkih ispitivanja

Pedijatrijska populacija

Induracija na mjestu primjene injekcije, malaksalost, aksilarna bol i artralgija pojavljivale su se češće u adolescenata u usporedbi s odraslima, pri čemu je učestalost u adolescenata bila vrlo česta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V i navedu broj serije / Lot ako je dostupan.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i moguće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, cjepiva protiv bolesti COVID-19, ATK oznaka: J07BN04

Mehanizam djelovanja

BIMERVAX je rekombinantno proteinsko cjepivo čija je djelatna tvar (antigen) fuzijski dimer domene za vezanje rekombinantnog receptora (engl. *receptor binding domain*, RBD) proteina šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2. Nakon primjene, stvara se imunosni odgovor protiv SARS-CoV-2 RBD antigena na humoralnoj i na staničnoj razini. Neutralizirajuća protutijela protiv RBD domene SARS-CoV-2 sprječavaju vezanje RBD-a na njegovo ciljno mjesto na stanici - ACE2, blokirajući tako fuziju membrane i infekciju virusom. Štoviše, BIMERVAX inducira antigen-specifičan imunosni odgovor T-stanica, što može doprinijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

Djelotvornost

Zaključci o djelotvornosti cjepiva BIMERVAX doneseni su na temelju tzv. *immunobridginga* imunosnih odgovora (ispitivanja usporedbe imunosnih odgovora) s odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 za koje je utvrđena djelotvornost.

Imunogenost

Osobe u dobi od 16 godina i starije
Imunogenost cjepiva BIMERVAX procijenjena je u jednom pivotalnom multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 2b (ispitivanje HIPRA-HH-2) i u jednom multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 3 (ispitivanje HIPRA-HH-5).

HIPRA-HH-2
Ispitivanje HIPRA-HH-2 je dvostruko slijepo, randomizirano, aktivnim komparatorom kontrolirano, multicentrično, kliničko ispitivanje neinferiornosti, faze 2b kojim se procjenjuje imunogenost i sigurnost docjepljivanja cjepivom BIMERVAX u usporedbi s mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 (tozinameran), u odraslih koji su dovršili primarno cijepljenje mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 najmanje 6 mjeseci prije uključenja. Ovo kliničko ispitivanje faze 2b nije uključilo trudnice, imunokompromitirane osobe ili osobe koje su primile imunosupresive unutar 12 tjedana, kao ni osobe s prethodnom infekcijom bolešću COVID-19. Za uključenje osoba također je bio potreban minimalni interval od 3 mjeseca nakon primitka bilo koje imunoterapije (monoklonska protutijela, plazma) prije ispitivanja.

Cijepljeno je ukupno je 765 ispitanika; 513 ispitanika primilo je BIMERVAX, a 252 ispitanika primila su mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran). Ukupno je analiziran 751 ispitanik (504 ispitanika koja su primila cjepivo BIMERVAX i 247 ispitanika koji su primili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19) isključujući one koji su bili pozitivni na COVID-19 unutar 14 dana od docjepljivanja. Randomizacija je stratificirana prema dobnoj skupini (18 do 64 naspram ≥ 65 godina). Medijan dobi bio je 42 godine (raspon: od 19 do 76 godina), sa sličnim dobnim rasponima u obje skupine cjepiva, uključujući 7,4 % i 7,1 % ispitanika u dobi od 65 godina i starijih u skupinama cjepiva BIMERVAX, odnosno mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Imunogenost docjepne doze cjepiva BIMERVAX temeljila se na procjeni geometrijskih srednjih vrijednosti titara (engl. *geometric mean titre*, GMT) neutralizirajućih protutijela, mjerenih testovima neutralizacije pseudoviriona (engl. *pseudovirion-based neutralisation assay,* PBNA) protiv sojeva SARS-CoV-2 (D614G), beta, delta i omikron BA.1 varijanti. Omjer GMT-ova rezultat je GMT vrijednosti (ID_{50}) mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran)/BIMERVAX. Cjepivo BIMERVAX neinferiorno je u odnosu na mRNA cjepivo protiv COVID-19 (tozinameran) ako je gornja granica dvostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) za GMT omjer < 1,4. Cjepivo BIMERVAX superiorno je u odnosu na mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) ako je gornja granica dvostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti za GMT omjer < 1,0 (vidjeti tablicu 2, stupac omjera GMT-ova).

Tablica 2: Omjer GMT-ova nakon docjepljivanja cjepivom BIMERVAX u odnosu na mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) s neutralizacijskim titrima (PBNA) protiv SARS-CoV-2 (D614G soj), beta, delta i omikron BA.1 14, 28, 98 i 182 dana nakon doze docjepljivanja (populacija ispitivana prema protokolu)

	BIMERVAX N = 504		**mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) N = 247**		**mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) / BIMERVAX**
	GMT	95 % CI	GMT	95 % CI	GMT omjer; (95 % CI)
14. dan nakon docjepljivanja					
Soj 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 nakon docjepljivanja					
Soj 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 nakon docjepljivanja (N: BIMERVAX: 78; N: tozinameran: 42 podskupina prema protokolu)					
Soj 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 nakon docjepljivanja					
Soj 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: broj sudionika u populaciji ispitivanoj prema protokolu.
Kratice: GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; CI: interval pouzdanosti; PBNA (engl. *pseudovirion-based neutralisation assay*) = test neutralizacije temeljen na pseudovirionu

Imunogenost dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX ocijenjena je u ukupno 288 osoba u dobi od 18 godina i starijih. Osobe su prethodno primile seriju od 2 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) i jednu dozu cjepiva BIMERVAX (kohorta 1) ili 3 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) (kohorta 2) te su primile dodatnu docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX između 6 i 12 mjeseci nakon prethodne doze. Od njih je 190 ispitanika analizirano u populaciji za ocjenu djelotvornosti (80 ispitanika u kohorti 1 i 110 ispitanik u kohorti 2). Medijan dobi bio je 49 godina (raspon: od 20 do 82 godine), sa sličnim dobnim rasponima u obje kohorte, uključujući 11,5 % ispitanika u dobi od 65 godina i starijih.

Imunogenost cjepiva BIMERVAX kao dodatne docjepne doze temeljila se na ocjeni geometrijskih srednjih vrijednosti titra (GMT) neutralizirajućih protutijela, mjerenih testovima neutralizacije pseudoviriona (engl. *pseudovirion-based neutralisation assay*, PBNA) protiv beta, delta, omikron BA.1 i omikron BA.4/5 varijanti. Omjer GMT-ova rezultat je GMT vrijednosti (ID_{50}) 3 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) / dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX primijenjene nakon 3 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) ili primijenjene nakon 2 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 i jedne doze cjepiva BIMERVAX. Superiornost dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX bila je postignuta ako je gornja granica dvostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti (CI) za GMT omjer bila < 1 (vidjeti tablicu 3, stupac omjera GMT-ova).

Tablica 3: Razine neutralizirajućih protutijela (PBNA) i omjer GMT-ova nakon dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX primijenjene nakon primarnog cijepljenja mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i docjepne doze cjepiva BIMERVAX (kohorta 1) ili nakon primarnog cijepljenja mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i docjepne doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (kohorta 2), protiv beta, delta, omikron BA.1 i omikron BA.4/5 14, 98 i 182 dana nakon doze docjepljivanja (populacija ispitivana prema protokolu)

	Kohorta 1 2 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 + 2 doze cjepiva BIMERVAX			**Kohorta 2 3 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 + 1 doza cjepiva BIMERVAX**		
	GMT Nakon 3. doze (95 % CI) N = 38	**GMT Nakon 4. doze (95 % CI) N = 80**	**Omjer GMT-ova (95 % CI)**	**GMT Nakon 3. doze (95 % CI) N = 38**	**GMT Nakon 4. doze (95 % CI) N = 110**	**Omjer GMT-ova (95 % CI)**
14. dan nakon docjepljivanja						
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 nakon docjepljivanja						
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 nakon docjepljivanja						
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: Broj sudionika s raspoloživim podacima za relevantnu mjeru ishoda
Kratice: GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; CI: interval pouzdanosti; ND: nije utvrđeno

HIPRA-HH-5
Ovo je otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze 3 s jednom ispitivanom skupinom, koje je u tijeku i kojim se procjenjuje sigurnost i imunogenost docjepljivanja cjepivom BIMERVAX radi prevencije bolesti COVID-19 u ispitanika cijepljenih prema nekoliko rasporeda primarnog cijepljenja, s ili bez prethodnih infekcija lakšim oblikom bolesti COVID-19. Cjepivo BIMERVAX primjenjivalo se najmanje 91 dan nakon posljednje doze ili najmanje 30 dana nakon infekcije bolešću COVID-19. Ovo kliničko ispitivanje faze 3 nije uključilo trudnice, kao ni imunokompromitirane osobe ili osobe koje su primile imunosupresive unutar 12 tjedana. Za uključenje osoba također je bio potreban minimalni interval od 3 mjeseca nakon primitka bilo koje imunoterapije (monoklonska protutijela, plazma) prije ispitivanja.

Privremeno izvješće uključuje podatke od ukupno 2646 zdravih ispitanika (dobi od najmanje 16 godina) koji su docijepljeni cjepivom BIMERVAX, a prethodno se cijepljeni različitim cjepivima protiv bolesti COVID-19 (mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19: tozinameran i elasomeran, i adenovirusna vektorska cjepiva (cjepivo protiv bolesti COVID-19 (ChAdOx1-S [rekombinantno]) i cjepivo protiv bolesti COVID-19 (Ad26.COV2-S [rekombinantno]). Od toga je 230 (8 %) ispitanika bilo uključeno u populaciju za ocjenu imunogenosti. U analizi imunogenosti, populacija skupine koja je primila cjepiva mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) / mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) bili su svi ispitanici između 16 i 17 godina.

Sveukupno, medijan dobi iznosio je 34,4 godine (raspon: od 16 do 85 godina). Spolna zastupljenost ispitanika bila je ravnomjerna, 52,49 % muškaraca i 47,47 % žena.

Imunogenost je mjerena testovima neutralizacije pseudoviriona (PBNA) protiv soja SARS CoV-2 (D614G) i protiv sojeva beta, delta i omikron BA.1. Podaci o GMT-u (geometrijska srednja vrijednost titra: ID_{50}) na početku (prije primjene docjepne doze) i 14. dana (2 tjedna nakon primjene docjepne doze) navedeni su u sljedećoj tablici.

Tablica 4: Geometrijska srednja vrijednost titra neutralizirajućih protutijela (GMT) 14 dana nakon docjepljivanja cjepivom BIMERVAX u osoba u dobi od 16 godina i starijih - analiza prema protokolu

	Primarno cijepljeni s mRNA (tozinameran) 16–17 godina N = 11		Primarno cijepljeni s ad-vektorom (ChAdOx1-S rekombinantno) ≥ 18 godina N = 40		Primarno cijepljeni s mRNA (elasomeran) ≥ 18 godina N = 171	
	GMT	95 % CI	GMT	95 % CI	GMT	95 % CI
Prije docjepljivanja						
Soj 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 nakon docjepljivanja						
Soj D614G	4753,65	2356,45; 9589,48	2298,81	1549,89; 3409,63	4437,27	3371,158; 5840,55
Beta	8820,74	3897,14; 19 964,72	5009,47	3212,53; 7811,54	6857,95	5193,76; 9055,38
Delta	7564,79	3541,05; 16 160,76	2600,31	1671,78; 4044,56	5811,47	4180,44; 8078,87
Omikron BA.1	5757,43	2231,25; 14 856,19	1847,41	1090,05; 3131,00	4379,81	3073,24; 6241,85

N: Broj sudionika s dostupnim podacima za relevantnu mjeru ishoda
Kratice: GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; CI: interval pouzdanosti

Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina
Imunogenost cjepiva BIMERVAX u osoba u dobi od 12 do 17 godina procijenjena je u multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 2b koje je u tijeku (Ispitivanje HIPRA-HH-3).

HIPRA-HH-3
Ovo je otvoreno, nekontrolirano, multicentrično, kliničko ispitivanje neinferiornosti, faze 2b, s jednom skupinom. Ispitivanje je u tijeku, a njime se procjenjuje sigurnost i imunogenosti docjepne doze cjepiva BIMERVAX u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina. BIMERVAX se primjenjivao najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze primarne serije. Ispitivanje HIPRA-HH-3 isključilo je adolescente koji su bili trudni, kao i adolescente koji su bili imunokompromitirani ili su primali imunosupresive unutar 90 dana. Sudionici s poznatom anamnezom infekcije virusom SARS-CoV-2 isključeni su iz analize imunogenosti.

U vrijeme interim analize, ukupno je 240 sudionika adolescenata cijepljeno docjepnom dozom cjepiva BIMERVAX. Od toga je 88 osoba bilo prikladno za analizu imunogenosti. Primarna analiza imunogenosti, mjerena testom neutralizacije pseudoviriona (PBNA), uspoređivala je geometrijske srednje vrijednosti titara (GMT) neutralizirajućih protutijela protiv omikrona BA.1 s onima opaženima u mladih odraslih sudionika (u dobi od 18 do 25 godina) iz pivotalnog ispitivanja faze 2b u odraslih (HIPRA-HH-2) na početku i na 14. dan (2 tjedna nakon primjene docjepne doze). Obje skupine sudionika uključene u analizu nisu imale prethodnu dokumentiranu anamnezu infekcije virusom SARS-CoV-2.

Podaci o početnoj vrijednosti titara neutralizirajućih protutijela protiv omikrona BA.1 (prije primjene docjepne doze) i vrijednosti 14. dana nakon cijepljenja navedeni su u sljedećoj tablici.

Tablica 5: Vrijednosti titara neutralizirajućih protutijela protiv omikrona BA.1 nakon 14 dana od docjepljivanja cjepivom BIMERVAX u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina (populacija za ocjenu imunogenosti)

	Statistika	Adolescenti (12-15 godina) (N=61)	Adolescenti (16-17 godina) (N=27)	Ukupno (12-17 godina) (N=88)
Početak	**Geometrijska srednja vrijednost**	1240,77	1457,30	1303,54
	95 % CI	894,78; 1720,55	984,9; 2156,3	1016,05; 1672,39
14. dan	**Geometrijska srednja vrijednost**	22 970,81	26 792,00	24 081,34
	95 % CI	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 % CI	13,28; 25,81	13,15; 25,71	14,41; 23,69
	≥ 4-struka promjena u odnosu na početak, n (%)	54 (88,5)	27 (100)	81 (92)
	95 % CI	77,8; 95,3	87,2; 100	84,3; 96,7

N: Broj sudionika s dostupnim podacima za relevantnu mjeru ishoda
Kratice: GMFR (engl. *geometric mean fold rise*) = faktor povećanja geometrijske srednje vrijednosti; CI: interval pouzdanosti

Starija populacija

Pokazana je imunogenost cjepiva BIMERVAX u starijoj populaciji (≥ 65 godina) uključujući 38 (7,4 %) osoba koje su primale BIMERVAX.

Imunokompromitirana populacija

Imunogenost i sigurnost docjepne doze cjepiva BIMERVAX procijenjene su u otvorenom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 2b/3 s jednom ispitivanom skupinom (HIPRA-HH-4) u odraslih osoba s već postojećim imunosupresivnim stanjima, uključujući osobe koje žive s infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV) s postojanim brojem CD4 T-stanica < 400/mm^3 unutar posljednjih 6 mjeseci, osobe s transplantiranim bubregom koje su na terapiji održavanja imunosupresivima, osobe na hemodijalizi / peritonealnoj dijalizi, osobe s primarnim nedostatkom protutijela koje primaju nadomjesnu terapiju IgG-om i osobe s autoimunom bolesti koje se liječe rituksimabom/okrelizumabom. Docjepna doza cjepiva BIMERVAX primijenjena je najmanje 91 dan nakon 3 prethodne doze cjepiva protiv bolesti COVID-19 ili nakon 2 doze plus dokumentirana bolest COVID-19 u anamnezi. Sudionicima s bolesti COVID-19 u anamnezi bilo je dopušteno uključiti se ako je dijagnosticirana najmanje 91 dan prije uključivanja.

Cijepljeno je ukupno 238 osoba docjepnom dozom cjepiva BIMERVAX, a analizirano je ukupno 228 sudionika, isključujući one koji su bili pozitivni na bolest COVID-19 unutar 14 dana od docjepne doze. Medijan dobi bio je 56 godina (raspon: od 21 do 90 godina).

Imunogenost je mjerena testovima neutralizacije pseudoviriona (PBNA) protiv soja SARS-CoV-2 (D614G) te protiv beta i omikron BA.1 i BA.4/5 varijanti do 12 mjeseci nakon docjepne doze u svim ispitivanim imunosupresivnim uvjetima, osim u osoba koje žive s potvrđenom infekcijom HIV-a kojima je imunogenost mjerena testom neutralizacije virusa (engl. *virus neutralisation assay*, VNA) protiv soja SARS-CoV-2 (D614G) i protiv omikron BA.2 varijante. Docjepna doza cjepiva BIMERVAX pojačala je humoralni imunosni odgovor u svim imunosupresivnim stanjima, osim u osoba s autoimunom bolešću na terapiji rituksimabom/okrelizumabom. Međutim, nije provedena usporedba s imunokompetentnim osobama koja bi omogućila procjenu opsega potencijalne razlike u

pogledu imunosnih odgovora. Stoga klinička važnost prijavljenih imunosnih odgovora kod imunokompromitiranih osoba nije poznata.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva BIMERVAX u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za prevenciju bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza.

Genotoksičnost i kancerogenost

Nije se ocjenjivao genotoksični ili kancerogeni potencijal cjepiva BIMERVAX. Ne očekuje se da će sastojci cjepiva imati genotoksični ili kancerogeni potencijal.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanje razvojne i reproduktivne toksičnosti provedeno je na ženkama i mužjacima štakora prije parenja i tijekom gestacije. Cjepivo BIMERVAX primijenjeno je ženkama štakora intramuskularnim putem (doza koja odgovara punoj dozi u ljudi) u četiri navrata: 21 i 14 dana prije parenja te 9. i 19. dana gestacije. Mužjacima je primijenjeno tri puta, i to 35, 28 i 6 dana prije parenja. Nisu opaženi s cjepivom povezani štetni učinci na plodnost, skotnost/laktaciju ili razvoj embrija/fetusa i potomstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
kalijev klorid
voda za injekcije

Za adjuvans, vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili razrjeđivati.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena višedozna bočica

21 mjesec na temperaturi od 2 ºC do 8 ºC.

Višedozna bočica nakon prvog otvaranja

Kemijska i fizikalna stabilnost cjepiva u primjeni dokazana je tijekom 6 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C od trenutka prvog probijanja čepa bočice iglom.

S mikrobiološkog stajališta, nakon prvog otvaranja (prvog probijanja čepa bočice iglom), cjepivo treba odmah upotrijebiti. Ako se cjepivo ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u uporabi odgovornost su korisnika.

Jednodozna bočica

1 godina na temperaturi od 2 ºC do 8 ºC.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C)
Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja višedozne bočice nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Višedozna bočica

5 ml emulzije u višedoznoj bočici (staklo tipa I) s čepom (elastomer tipa I) i aluminijskim prstenom s plastičnim *flip-off* zatvaračem.

Jedna višedozna bočica sadrži 10 doza od 0,5 ml.

Veličina pakiranja: 10 višedoznih bočica.

Jednodozna bočica

0,5 ml emulzije u jednodoznoj bočici (staklo tipa I) s čepom (elastomer tipa I) i aluminijskim prstenom s plastičnim *flip-off* zatvaračem.

Jedna jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,5 ml.

Veličina pakiranja: 5, 10 ili 20 jednodoznih bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje i primjenu

Ovim cjepivom treba rukovati zdravstveni radnik uz primjenu aseptičnih tehnika kako bi se osigurala sterilnost svake doze.

Priprema za primjenu
- Cjepivo se isporučuje spremno za primjenu.
- Neotvoreno cjepivo mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Neposredno prije primjene izvadite bočicu cjepiva iz vanjskog pakiranja.

- Nakon prvog probijanja čepa višedozne bočice, zabilježite datum i vrijeme kada je cjepivo potrebno baciti (6 sati nakon prvog probijanja) na označeno područje naljepnice bočice.

Pregledajte bočicu
- Lagano vrtite bočicu prije izvlačenja doze, a također između izvlačenja svake doze ako koristite višedoznu bočicu. Nemojte tresti.
- Svaka bočica sadrži bijelu i homogenu emulziju.
- Prije primjene vizualno provjerite cjepivo kako biste isključili prisutnost vidljivih stranih čestica i/ili promjene boje. Nemojte primijeniti cjepivo ako je bilo što od toga prisutno.

Primijenite cjepivo
- Svaka bočica sadrži suvišak emulzije kako bi se osiguralo izvlačenje najviše 10 doza (višedozna bočica) ili 1 doze (jednodozna bočica) od 0,5 ml. Bacite preostalo cjepivo u jednodoznoj bočici ili u višedoznoj bočici nakon što izvučete 10 doza.
- Svaka doza od 0,5 ml izvlači se sterilnom iglom u sterilnu štrcaljku kako bi se primijenila intramuskularnom injekcijom, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.
- Nakon što se cjepivo uvuče u štrcaljku, ono je stabilno do najmanje 6 sati u hladnjaku ili na sobnoj temperaturi (< 25 ºC).
- Ne miješajte cjepivo u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.
- Nemojte skupljati preostali suvišak cjepiva iz više bočica.

Čuvanje nakon prvog probijanja iglom čepa višedozne bočice
- Nakon prvog probijanja čepa bočice, otvorenu višedoznu bočicu čuvajte na temperaturi između 2 °C i 8 °C do 6 sati.

Bacite cjepivo ako se ne upotrijebi unutar 6 sati nakon prvog probijanja čepa višedozne bočice, vidjeti dio 6.3.

Zbrinjavanje
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. ožujka 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

BIMERVAX XBB.1.16 emulzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jednodozna bočica koja sadrži 1 dozu od 0,5 ml.

Jedna doza (0,5 ml) sadrži 40 mikrograma damlekovateina i adjuvans SQBA.

Damlekovatein je rekombinantni fuzijski homodimer domene za vezanje na receptor (engl. *receptor binding domain,* RBD) proteina šiljka virusa SARS-CoV-2 (sojevi omikron XBB.1.16 – XBB.1.16) proizveden tehnologijom rekombinantne DNA primjenom plazmidnog ekspresijskog vektora u staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Adjuvans SQBA po dozi od 0,5 ml sadrži: skvalen (9,75 mg), polisorbat 80 (1,18 mg), sorbitantrioleat (1,18 mg), natrijev citrat (0,66 mg), citratnu kiselinu (0,04 mg) i vodu za injekcije.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Emulzija za injekciju (injekcija)
Bijela homogena emulzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cjepivo BIMERVAX XBB.1.16 indicirano je za aktivnu imunizaciju radi prevencije bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 u osoba u dobi od 12 godina i starijih.

Ovo cjepivo treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Osobe u dobi od 12 godina i starije
Jedna intramuskularna doza (0,5 ml) cjepiva BIMERVAX XBB.1.16 treba se primijeniti bez obzira na prethodni status cijepljenja protiv bolesti COVID-19 (vidjeti dio 5.1).

Za osobe koje su prethodno cijepljene cjepivom protiv bolesti COVID-19, cjepivo BIMERVAX XBB.1.16 treba primijeniti najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Imunokompromitirane osobe
Dodatne doze mogu se primijeniti osobama koje su teško imunokompromitirane u skladu sa službenim preporukama, vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

Starija populacija
Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi od ≥ 65 godina.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost cjepiva BIMERVAX XBB.1.16 u djece mlađe od 12 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

BIMERVAX XBB.1.16 primjenjuje se isključivo intramuskularno, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.

Cjepivo nemojte primjenjivati intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva, vidjeti dio 4.4.

Za upute o rukovanju i zbrinjavanju cjepiva, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost i anafilaksija

Događaji anafilaksije prijavljeni su kod primjene cjepiva protiv bolesti COVID-19. Odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor moraju uvijek biti promptno dostupni u slučaju anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Preporučuje se pažljivo promatranje tijekom najmanje 15 minuta nakon cijepljenja.

Ne smiju se davati daljnje doze cjepiva onima koji su doživjeli anafilaksiju nakon prethodne doze cjepiva BIMERVAX.

Reakcije povezane s anksioznošću

Reakcije povezane s anksioznošću, uključujući vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili reakcije povezane sa stresom, mogu se javiti vezano uz cijepljenje kao psihogena reakcija na injekciju iglom. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istodobna bolest

Cijepljenje treba odgoditi u osoba s akutnom teškom febrilnom bolešću ili akutnom infekcijom. Cijepljenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Kao i s drugim intramuskularnim injekcijama, cjepivo je potrebno oprezno primjenjivati u osoba koje primaju antikoagulacijsku terapiju ili onih s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije (poput hemofilije) jer u tih osoba može doći do krvarenja ili stvaranja modrica nakon intramuskularne primjene.

Imunokompromitirane osobe

Podaci o imunogenosti i sigurnosti cjepiva kada se primjenjuje imunokompromitiranim osobama, uključujući one koje primaju terapiju imunosupresivima, su ograničeni (vidjeti dio 5.1). Djelotvornost cjepiva BIMERVAX XBB.1.16 može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Trajanje zaštite

Trajanje zaštite koju pruža ovo cjepivo nije poznato jer se još utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Kao i kod drugih cjepiva, cijepljenje cjepivom BIMERVAX XBB.1.16 možda neće zaštititi sve primatelje cjepiva.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Kalij
Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

Natrij
Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Polisorbat 80
Ovo cjepivo sadrži 1,18 mg polisorbata 80 u jednoj dozi. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva BIMERVAX XBB.1.16 s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema iskustva s primjenom cjepiva BIMERVAX XBB.1.16 u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Primjenu cjepiva BIMERVAX XBB.1.16 tijekom trudnoće treba razmotriti samo kada potencijalne koristi nadmašuju bilo kakve potencijalne rizike za majku i fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se cjepivo BIMERVAX XBB.1.16 u majčino mlijeko.

Ne očekuju se učinci na dojeno novorođenče/dojenče jer je sistemska izloženost dojilje cjepivu BIMERVAX XBB.1.16 zanemariva.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

BIMERVAX XBB.1.16 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka navedenih u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

BIMERVAX (originalno cjepivo, heterodimer sojeva B.1.351 i B.1.1.7)

Osobe u dobi od 18 godina i starije
Najčešće nuspojave prijavljene nakon docjepne doze cjepiva BIMERVAX u odraslih osoba koje su primile primarnu seriju mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 bile su bol na mjestu primjene injekcije (82,9 %), glavobolja (30,9 %), umor (31,1 %) i mialgija (20,7 %). Medijan trajanja lokalnih i sistemskih nuspojava bio je 1 do 3 dana. Većina nuspojava javila se unutar 3 dana nakon cijepljenja i bila je blage do umjerene težine.

Najčešće nuspojave prijavljene nakon dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX kao četvrte doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (79,9 %), glavobolja (25,0 %) i umor (25,0 %). Medijan trajanja lokalnih i sistemskih nuspojava bio je 1 do 3 dana. Većina nuspojava javila se unutar 3 dana nakon cijepljenja i bila je blage do umjerene težine.

Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina
Najčešće nuspojave prijavljene nakon docjepne doze cjepiva BIMERVAX u adolescenata bile su bol na mjestu primjene injekcije (77,5 %), glavobolja (28,3 %), umor (29,3 %) i malaksalost (22,5 %). Medijan trajanja lokalnih i sistemskih nuspojava iznosio je 1 do 3 dana. Većina nuspojava pojavila se unutar 2 dana nakon cijepljenja i bile su blage do umjerene težine.

BIMERVAX XBB.1.16 (BIMERVAX prilagođen za omikron XBB.1.16)

Sigurnost cjepiva BIMERVAX XBB.1.16 izvedena je iz sigurnosnih podataka za cjepivo BIMERVAX (originalno cjepivo, heterodimer sojeva B.1.351 i B.1.1.7) te iz sigurnosnih podataka kliničkog ispitivanja prilagođenog cjepiva BIMERVAX XBB.1.16.

Ukupni sigurnosni profil za docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX XBB.1.16 bio je sličan onom opaženom nakon docjepne doze cjepiva BIMERVAX (originalno cjepivo, heterodimer sojeva B.1.351 i B.1.1.7). Najčešće prijavljene nuspojave bile su bol na mjestu injiciranja (68,11 %), glavobolja (23,42 %), umor (19,60 %) i mialgija (13,62 %). Većina nuspojava bile su blage do umjerene težine. Nisu identificirane nove nuspojave za docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX XBB.1.16.

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil prikazan u nastavku temelji se na objedinjenim podacima o sigurnosti primjene dobivenim iz dva klinička ispitivanja, jednom faze 2b i jednom faze 3, s ukupno 3156 osoba u dobi od 18 godina i starijih, koje su primile jednu docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX najmanje 3 mjeseca nakon prethodnog cjepiva protiv bolesti COVID-19. Medijan trajanja praćenja sigurnosti bio je 12 mjeseci za 99,4 % osoba i 6 mjeseci za 0,6 % osoba.

Sigurnost dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX kao četvrte doze procijenjena je u 288 osoba u dobi od 18 godina i starijih koje su primile seriju od 3 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) ili seriju od 2 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) i 1 dozu cjepiva BIMERVAX te primile dodatnu docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX između 6 i 12 mjeseci nakon treće prethodne doze.

Sigurnost docjepne doze cjepiva BIMERVAX u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina temelji se na sigurnosnim podacima iz kliničkog ispitivanja faze 3 i kliničkog ispitivanja faze 2b koje je u tijeku. Ukupno 276 sudionika, sa i bez anamneze prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2, primilo je docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze primarne serije.

Sigurnost docjepne doze cjepiva BIMERVAX XBB.1.16 procijenjena je u tekućem kliničkom ispitivanju faze 2b/3 u osoba u dobi od 18 godina i starijih koji su dovršili primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 mRNA cjepivom, najmanje 6 mjeseci prije primanja docjepne doze BIMERVAX XBB.1.16. Iz ovog ispitivanja dostupni su sigurnosni podaci za 602 osobe koje su primile docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX XBB.1.16 s medijanom vremena praćenja od 6 mjeseci.

Nuspojave uočene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u nastavku prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave iz kliničkih ispitivanja cjepiva BIMERVAX u osoba u dobi od 12 godina i starijih

Klasifikacija organskih sustava	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Rijetko**	**Nepoznato**
Poremećaji krvi i limfnog sustava		limfadenopatija[a]			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja		omaglica somnolencija	parestezija hipoestezija	
Srčani poremećaji					perikarditis[c]
Poremećaji probavnog sustava		proljev povraćanje mučnina		odinofagija bol u abdomenu[b]	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			pruritus	urtikarija hladan znoj osip eritem	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija		artralgija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu primjene injekcije umor	oticanje na mjestu primjene injekcije eritem na mjestu primjene injekcije induracija na mjestu primjene injekcije pireksija aksilarna bol	astenija zimica malaksalost pruritus na mjestu primjene injekcije	modrice na mjestu primjene injekcije preosjetljivost na mjestu primjene injekcije	

[a] Ovaj je pojam također uključivao događaje prijavljene kao limfadenitis
[b] Ovaj je pojam također uključivao događaje prijavljene kao bol u gornjem i donjem dijelu abdomena
[c] Na temelju jednog događaja tijekom kliničkih ispitivanja

Pedijatrijska populacija

Induracija na mjestu primjene injekcije, malaksalost, aksilarna bol i artralgija pojavljivale su se češće u adolescenata u usporedbi s odraslima, pri čemu je učestalost u adolescenata bila vrlo česta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V i navedu broj serije / Lot ako je dostupan.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i moguće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, cjepiva protiv bolesti COVID-19, ATK oznaka: J07BN04

Mehanizam djelovanja

BIMERVAX je rekombinantno proteinsko cjepivo čija djelatna tvar (antigen) je rekombinantni fuzijski dimer domene za vezanje na receptor (engl. *receptor binding domain*, RBD) proteina šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2. Nakon primjene, stvara se imunosni odgovor protiv SARS-CoV-2 RBD antigena na humoralnoj i na staničnoj razini. Neutralizirajuća protutijela protiv RBD domene SARS-CoV-2 sprječavaju vezanje RBD-a na njegovo ciljno mjesto na stanici - ACE2, blokirajući tako fuziju membrane i infekciju virusom. Štoviše, BIMERVAX inducira antigen-specifičan imunosni odgovor T-stanica, što može doprinijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

Djelotvornost

Zaključci o djelotvornost damlekovateina doneseni su na temelju tzv. *immunobridginga* imunosnih odgovora (ispitivanja usporedbe imunosnih odgovora) s odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 prilagođenim za XBB, za koje je utvrđena djelotvornost cjepiva.

Imunogenost

BIMERVAX XBB.1.16 (BIMERVAX prilagođen za omikron XBB.1.16)

Imunogenost cjepiva damlekovatein procijenjena je u kliničkom ispitivanju HIPRA-HH-14, dvostruko slijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom, multicentričnom kliničkom ispitivanju neinferiornosti, faze 2b/3, kojim se procjenjivala sigurnost, podnošljivost i imunogenost docjepne doze cjepiva damlekovatein u usporedbi s prilagođenim mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran), u odraslih koji su dovršili primarno cijepljenje mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 najmanje 6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje.

Ovo kliničko ispitivanje faze 2b/3 isključilo je trudnice, imunokompromitirane ili osobe koje su primale imunosupresive unutar 90 dana, osobe koje su prethodno primile bilo koje cjepivo protiv bolesti COVID-19 prilagođeno za omikron XBB kao i osobe u kojih je u prethodnih 6 mjeseci dijagnosticirana bolest COVID-19. Također, u slučaju prethodnog primanja bilo koje imunoterapije (monoklonska protutijela, plazma), morao je proći minimalni interval od 3 mjeseca prije uključivanja u ispitivanje.

Do zaključnog datuma prikupljanja podataka za interim analizu, cijepljeno je ukupno 800 osoba. U analizu imunogenosti uključeno je ukupno 599 ispitanika (406 ispitanika cijepljenih damlekovateinom i 193 ispitanika cijepljena mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran). Sudionici su bili stratificirani prije randomizacije prema dobnoj skupini i broju prethodno primljenih doza (3 ili ≥4 doze). Medijan dobi bio je 45 godina (raspon: od 18 do 88 godina), sa sličnim dobnim rasponima u obje cijepne skupine, uključujući 13,6 % i 11,7 % ispitanika u dobi od 60 godina i starijih u skupinama koje su primile damlekovatein odnosno mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran). Većina ispitanika prethodno je primila 3 (66,9 %) ili 4 (33,0 %) doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Imunogenost docjepne doze damlekovateina temeljila se na procjeni geometrijskih srednjih vrijednosti titara (engl. *geometric mean titre*, GMT) neutralizirajućih protutijela, mjerenih testovima neutralizacije pseudoviriona (engl. *pseudovirion-based neutralisation assay,* PBNA), protiv SARS-CoV-2 omikron XBB.1.16 (primarna mjera ishoda djelotvornosti) i omikron XBB.1.5, te protutijela na veznu domenu proteina šiljka (engl. *binding antibodies*) na početku i 14. dana. Omjer GMT-ova rezultat je GMT vrijednosti (ID_{50}) za mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran) naspram damlekovateina. Damlekovatein je neinferioran u odnosu na mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran) ako je gornja granica dvostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti za GMT omjer <1,5. Damlekovatein je superioran u odnosu na mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran) ako je gornja granica dvostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti za GMT omjer <1,0 (vidjeti tablicu 2, stupac omjera GMT-ova). Kriteriji za superiornost damlekovateina zadovoljeni su za sve ispitivane varijante.

Tablica 2: GMT omjer nakon docjepljivanja cjepivom BIMERVAX XBB.1.16 (damlekovatein) u odnosu na mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran) s neutralizacijskim titrima (PBNA) protiv SARS-CoV-2 omikron XBB.1.16 i XBB.1.5 na početku i 14. dana nakon doze docjepljivanja

	BIMERVAX XBB.1.16 (damlekovatein) N=406		**mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran) N=193**		**mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran) / BIMERVAX XBB.1.16**
	GMT	95% CI	GMT	95% CI	GMT omjer; (95% CI)
Početna vrijednost					
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 nakon docjepljivanja					
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: broj sudionika u populaciji ispitivanoj prema protokolu.
Kratice: GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; CI: interval pouzdanosti; PBNA (engl. *pseudovirion-based neutralisation assay*) = test neutralizacije temeljen na pseudovirionu

BIMERVAX (originalno cjepivo, heterodimer sojeva B.1.351 i B.1.1.7)

Osobe u dobi od 16 godina i starije
Imunogenost cjepiva BIMERVAX procijenjena je u jednom pivotalnom multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 2b (ispitivanje HIPRA-HH-2) i u jednom multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 3 (ispitivanje HIPRA-HH-5).

HIPRA-HH-2
Ispitivanje HIPRA-HH-2 je dvostruko slijepo, randomizirano, aktivnim komparatorom kontrolirano, multicentrično, kliničko ispitivanje neinferiornosti, faze 2b kojim se procjenjuje imunogenost i

sigurnost docjepljivanja cjepivom BIMERVAX u usporedbi s mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 (tozinameran), u odraslih koji su dovršili primarno cijepljenje mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 najmanje 6 mjeseci prije uključenja. Ovo kliničko ispitivanje faze 2b nije uključilo trudnice, imunokompromitirane osobe ili osobe koje su primile imunosupresive unutar 12 tjedana, kao ni osobe s prethodnom infekcijom bolešću COVID-19. Za uključenje osoba također je bio potreban minimalni interval od 3 mjeseca nakon primitka bilo koje imunoterapije (monoklonska protutijela, plazma) prije ispitivanja.

Cijepljeno je ukupno je 765 ispitanika; 513 ispitanika primilo je BIMERVAX, a 252 ispitanika primila su mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran). Ukupno je analiziran 751 ispitanik (504 ispitanika koja su primila cjepivo BIMERVAX i 247 ispitanika koji su primili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19) isključujući one koji su bili pozitivni na COVID-19 unutar 14 dana od docjepljivanja. Randomizacija je stratificirana prema dobnoj skupini (18 do 64 naspram ≥ 65 godina). Medijan dobi bio je 42 godine (raspon: od 19 do 76 godina), sa sličnim dobnim rasponima u obje skupine cjepiva, uključujući 7,4 % i 7,1 % ispitanika u dobi od 65 godina i starijih u skupinama cjepiva BIMERVAX, odnosno mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Imunogenost docjepne doze cjepiva BIMERVAX temeljila se na procjeni geometrijskih srednjih vrijednosti titara (engl. *geometric mean titre*, GMT) neutralizirajućih protutijela, mjerenih testovima neutralizacije pseudoviriona (engl. *pseudovirion-based neutralisation assay,* PBNA) protiv sojeva SARS-CoV-2 (D614G), beta, delta i omikron BA.1 varijanti. Omjer GMT-ova rezultat je GMT vrijednosti (ID_{50}) mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran)/BIMERVAX. Cjepivo BIMERVAX neinferiorno je u odnosu na mRNA cjepivo protiv COVID-19 (tozinameran) ako je gornja granica dvostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti (CI) za GMT omjer < 1,4. Cjepivo BIMERVAX superiorno je u odnosu na mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) ako je gornja granica dvostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti za GMT omjer < 1,0 (vidjeti tablicu 3, stupac omjera GMT-ova).

Tablica 3: Omjer GMT-ova nakon docjepljivanja cjepivom BIMERVAX u odnosu na mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) s neutralizacijskim titrima (PBNA) protiv SARS-CoV-2 (D614G soj), beta, delta i omikron BA.1 14, 28, 98 i 182 dana nakon doze docjepljivanja (populacija ispitivana prema protokolu)

	BIMERVAX N = 504		**mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) N = 247**		**mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) / BIMERVAX**
	GMT	95 % CI	GMT	95 % CI	GMT omjer; (95 % CI)
14. dan nakon docjepljivanja					
Soj 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 nakon docjepljivanja					
Soj 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 nakon docjepljivanja (N: BIMERVAX: 78; N: tozinameran: 42 podskupina prema protokolu)					
Soj 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 nakon docjepljivanja					
Soj 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: broj sudionika u populaciji ispitivanoj prema protokolu.
Kratice: GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; CI: interval pouzdanosti; PBNA (engl. *pseudovirion-based neutralisation assay*) = test neutralizacije temeljen na pseudovirionu

Imunogenost dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX ocijenjena je u ukupno 288 osoba u dobi od 18 godina i starijih. Osobe su prethodno primile seriju od 2 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) i jednu dozu cjepiva BIMERVAX (kohorta 1) ili 3 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) (kohorta 2) te su primile dodatnu docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX između 6 i 12 mjeseci nakon prethodne doze. Od njih je 190 ispitanika analizirano u populaciji za ocjenu djelotvornosti (80 ispitanika u kohorti 1 i 110 ispitanik u kohorti 2). Medijan dobi bio je 49 godina (raspon: od 20 do 82 godine), sa sličnim dobnim rasponima u obje kohorte, uključujući 11,5 % ispitanika u dobi od 65 godina i starijih.

Imunogenost cjepiva BIMERVAX kao dodatne docjepne doze temeljila se na ocjeni geometrijskih srednjih vrijednosti titra (GMT) neutralizirajućih protutijela, mjerenih testovima neutralizacije pseudoviriona (engl. *pseudovirion-based neutralisation assay*, PBNA) protiv beta, delta, omikron BA.1 i omikron BA.4/5 varijanti. Omjer GMT-ova rezultat je GMT vrijednosti (ID_{50}) 3 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) / dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX primijenjene nakon 3 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) ili primijenjene nakon 2 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 i jedne doze cjepiva BIMERVAX. Superiornost dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX bila je postignuta ako je gornja granica dvostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti (CI) za GMT omjer bila < 1 (vidjeti tablicu 4, stupac omjera GMT-ova).

Tablica 4: Razine neutralizirajućih protutijela (PBNA) i omjer GMT-ova nakon dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX primijenjene nakon primarnog cijepljenja mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i docjepne doze cjepiva BIMERVAX (kohorta 1) ili nakon primarnog cijepljenja mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i docjepne doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (kohorta 2), protiv beta, delta, omikron BA.1 i omikron BA.4/5 14, 98 i 182 dana nakon doze docjepljivanja (populacija ispitivana prema protokolu)

	Kohorta 1 2 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 + 2 doze cjepiva BIMERVAX			**Kohorta 2 3 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 + 1 doza cjepiva BIMERVAX**		
	GMT Nakon 3. doze (95 % CI) N = 38	**GMT Nakon 4. doze (95 % CI) N = 80**	**Omjer GMT-ova (95 % CI)**	**GMT Nakon 3. doze (95 % CI) N = 38**	**GMT Nakon 4. doze (95 % CI) N = 110**	**Omjer GMT-ova (95 % CI)**
14. dan nakon docjepljivanja						
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 nakon docjepljivanja						
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 nakon docjepljivanja						
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: Broj sudionika s raspoloživim podacima za relevantnu mjeru ishoda
Kratice: GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; CI: interval pouzdanosti; ND: nije utvrđeno

HIPRA-HH-5
Ovo je otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze 3 s jednom ispitivanom skupinom, koje je u tijeku i kojim se procjenjuje sigurnost i imunogenost docjepljivanja cjepivom BIMERVAX radi prevencije bolesti COVID-19 u ispitanika cijepljenih prema nekoliko rasporeda primarnog cijepljenja, s ili bez prethodnih infekcija lakšim oblikom bolesti COVID-19. Cjepivo BIMERVAX primjenjivalo se najmanje 91 dan nakon posljednje doze ili najmanje 30 dana nakon infekcije bolešću COVID-19. Ovo kliničko ispitivanje faze 3 nije uključilo trudnice, kao ni imunokompromitirane osobe ili osobe koje su primile imunosupresive unutar 12 tjedana. Za uključenje osoba također je bio potreban minimalni interval od 3 mjeseca nakon primitka bilo koje imunoterapije (monoklonska protutijela, plazma) prije ispitivanja.

Privremeno izvješće uključuje podatke od ukupno 2646 zdravih ispitanika (dobi od najmanje 16 godina) koji su docijepljeni cjepivom BIMERVAX, a prethodno se cijepljeni različitim cjepivima protiv bolesti COVID-19 (mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19: tozinameran i elasomeran, i adenovirusna vektorska cjepiva (cjepivo protiv bolesti COVID-19 (ChAdOx1-S [rekombinantno]) i cjepivo protiv bolesti COVID-19 (Ad26.COV2-S [rekombinantno]). Od toga je 230 (8 %) ispitanika bilo uključeno u populaciju za ocjenu imunogenosti. U analizi imunogenosti, populacija skupine koja je primila cjepiva mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) / mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) bili su svi ispitanici između 16 i 17 godina.

Sveukupno, medijan dobi iznosio je 34,4 godine (raspon: od 16 do 85 godina). Spolna zastupljenost ispitanika bila je ravnomjerna, 52,49 % muškaraca i 47,47 % žena.

Imunogenost je mjerena testovima neutralizacije pseudoviriona (PBNA) protiv soja SARS CoV-2 (D614G) i protiv sojeva beta, delta i omikron BA.1. Podaci o GMT-u (geometrijska srednja vrijednost titra: ID_{50}) na početku (prije primjene docjepne doze) i 14. dana (2 tjedna nakon primjene docjepne doze) navedeni su u sljedećoj tablici.

Tablica 5: Geometrijska srednja vrijednost titra neutralizirajućih protutijela (GMT) 14 dana nakon docjepljivanja cjepivom BIMERVAX u osoba u dobi od 16 godina i starijih - analiza prema protokolu

	Primarno cijepljeni s mRNA (tozinameran) 16–17 godina N = 11		Primarno cijepljeni s ad-vektorom (ChAdOx1-S rekombinantno) ≥ 18 godina N = 40		Primarno cijepljeni s mRNA (elasomeran) ≥ 18 godina N = 171	
	GMT	95 % CI	GMT	95 % CI	GMT	95 % CI
Prije docjepljivanja						
Soj 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 nakon docjepljivanja						
Soj D614G	4753,65	2356,45; 9589,48	2298,81	1549,89; 3409,63	4437,27	3371,158; 5840,55
Beta	8820,74	3897,14; 19 964,72	5009,47	3212,53; 7811,54	6857,95	5193,76; 9055,38
Delta	7564,79	3541,05; 16 160,76	2600,31	1671,78; 4044,56	5811,47	4180,44; 8078,87
Omikron BA.1	5757,43	2231,25; 14 856,19	1847,41	1090,05; 3131,00	4379,81	3073,24; 6241,85

N: Broj sudionika s dostupnim podacima za relevantnu mjeru ishoda
Kratice: GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; CI: interval pouzdanosti

Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina
Imunogenost cjepiva BIMERVAX u osoba u dobi od 12 do 17 godina procijenjena je u multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 2b koje je u tijeku (Ispitivanje HIPRA-HH-3).

HIPRA-HH-3
Ovo je otvoreno, nekontrolirano, multicentrično, kliničko ispitivanje neinferiornosti, faze 2b, s jednom skupinom. Ispitivanje je u tijeku, a njime se procjenjuje sigurnost i imunogenost docjepne doze cjepiva BIMERVAX u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina. BIMERVAX se primjenjivao najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze primarne serije. Ispitivanje HIPRA-HH-3 isključilo je adolescente koji su bili trudni, kao i adolescente koji su bili imunokompromitirani ili su primali imunosupresive unutar 90 dana. Sudionici s poznatom anamnezom infekcije virusom SARS-CoV-2 isključeni su iz analize imunogenosti.

U vrijeme interim analize, ukupno je 240 sudionika adolescenata cijepljeno docjepnom dozom cjepiva BIMERVAX. Od toga je 88 osoba bilo prikladno za analizu imunogenosti. Primarna analiza imunogenosti, mjerena testom neutralizacije pseudoviriona (PBNA), uspoređivala je geometrijske srednje vrijednosti titara (GMT) neutralizirajućih protutijela protiv omikrona BA.1 s onima opaženima u mladih odraslih sudionika (u dobi od 18 do 25 godina) iz pivotalnog ispitivanja faze 2b u odraslih (HIPRA-HH-2) na početku i na 14. dan (2 tjedna nakon primjene docjepne doze). Obje skupine sudionika uključene u analizu nisu imale prethodnu dokumentiranu anamnezu infekcije virusom SARS-CoV-2.

Podaci o početnoj vrijednosti titara neutralizirajućih protutijela protiv omikrona BA.1 (prije primjene docjepne doze) i vrijednosti 14. dana nakon cijepljenja navedeni su u sljedećoj tablici.

Tablica 6: Vrijednosti titara neutralizirajućih protutijela protiv omikrona BA.1 nakon 14 dana od docjepljivanja cjepivom BIMERVAX u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina (populacija za ocjenu imunogenosti)

	Statistika	Adolescenti (12-15 godina) (N=61)	Adolescenti (16-17 godina) (N=27)	Ukupno (12-17 godina) (N=88)
Početak	**Geometrijska srednja vrijednost**	1240,77	1457,30	1303,54
	95 % CI	894,78; 1720,55	984,9; 2156,3	1016,05; 1672,39
14. dan	**Geometrijska srednja vrijednost**	22 970,81	26 792,00	24 081,34
	95 % CI	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 % CI	13,28; 25,81	13,15; 25,71	14,41; 23,69
	≥ 4-struka promjena u odnosu na početak, n (%)	54 (88,5)	27 (100)	81 (92)
	95 % CI	77,8; 95,3	87,2; 100	84,3; 96,7

N: Broj sudionika s dostupnim podacima za relevantnu mjeru ishoda
Kratice: GMFR (engl. *geometric mean fold rise*) = faktor povećanja geometrijske srednje vrijednosti; CI: interval pouzdanosti

Starija populacija

Pokazana je imunogenost cjepiva BIMERVAX XBB.1.16 u starijoj populaciji (≥ 65 godina).

Imunokompromitirana populacija

Imunogenost i sigurnost docjepne doze cjepiva BIMERVAX procijenjene su u otvorenom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 2b/3 s jednom ispitivanom skupinom (HIPRA-HH-4) u odraslih osoba s već postojećim imunosupresivnim stanjima, uključujući osobe koje žive s infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV) s postojanim brojem CD4 T-stanica < 400/mm^3 unutar posljednjih 6 mjeseci, osobe s transplantiranim bubregom koje su na terapiji održavanja imunosupresivima, osobe na hemodijalizi / peritonealnoj dijalizi, osobe s primarnim nedostatkom protutijela koje primaju nadomjesnu terapiju IgG-om i osobe s autoimunom bolesti koje se liječe rituksimabom/okrelizumabom. Docjepna doza cjepiva BIMERVAX primijenjena je najmanje 91 dan nakon 3 prethodne doze cjepiva protiv bolesti COVID-19 ili nakon 2 doze plus dokumentirana bolest COVID-19 u anamnezi. Sudionicima s bolesti COVID-19 u anamnezi bilo je dopušteno uključiti se ako je dijagnosticirana najmanje 91 dan prije uključivanja.

Cijepljeno je ukupno 238 osoba docjepnom dozom cjepiva BIMERVAX, a analizirano je ukupno 228 sudionika, isključujući one koji su bili pozitivni na bolest COVID-19 unutar 14 dana od docjepne doze. Medijan dobi bio je 56 godina (raspon: od 21 do 90 godina).

Imunogenost je mjerena testovima neutralizacije pseudoviriona (PBNA) protiv soja SARS-CoV-2 (D614G) te protiv beta i omikron BA.1 i BA.4/5 varijanti do 12 mjeseci nakon docjepne doze u svim ispitivanim imunosupresivnim uvjetima, osim u osoba koje žive s potvrđenom infekcijom HIV-a kojima je imunogenost mjerena testom neutralizacije virusa (engl. *virus neutralisation assay*, VNA) protiv soja SARS-CoV-2 (D614G) i protiv omikron BA.2 varijante. Docjepna doza cjepiva BIMERVAX pojačala je humoralni imunosni odgovor u svim imunosupresivnim stanjima, osim u osoba s autoimunom bolešću na terapiji rituksimabom/okrelizumabom. Međutim, nije provedena usporedba s imunokompetentnim osobama koja bi omogućila procjenu opsega potencijalne razlike u

pogledu imunosnih odgovora. Stoga klinička važnost prijavljenih imunosnih odgovora kod imunokompromitiranih osoba nije poznata.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva BIMERVAX i u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za prevenciju bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza.

Genotoksičnost i kancerogenost

Nije se ocjenjivao genotoksični ili kancerogeni potencijal cjepiva BIMERVAX XBB.1.16. Ne očekuje se da će sastojci cjepiva imati genotoksični ili kancerogeni potencijal.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanje razvojne i reproduktivne toksičnosti provedeno je na ženkama i mužjacima štakora prije parenja i tijekom gestacije. Cjepivo BIMERVAX primijenjeno je ženkama štakora intramuskularnim putem (doza koja odgovara punoj dozi u ljudi) u četiri navrata: 21 i 14 dana prije parenja te 9. i 19. dana gestacije. Mužjacima je primijenjeno tri puta, i to 35, 28 i 6 dana prije parenja. Nisu opaženi s cjepivom povezani štetni učinci na plodnost, skotnost/laktaciju ili razvoj embrija/fetusa i potomstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
kalijev klorid
voda za injekcije

Za adjuvans, vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili razrjeđivati.

6.3 Rok valjanosti

1 godina na temperaturi od 2 ºC do 8 ºC.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C)
Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml emulzije u jednodoznoj bočici (staklo tipa I) s čepom (elastomer tipa I) i aluminijskim prstenom s plastičnim *flip-off* zatvaračem.

Jedna jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,5 ml.

Veličina pakiranja: 5, 10 ili 20 jednodoznih bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje i primjenu

Ovim cjepivom treba rukovati zdravstveni radnik uz primjenu aseptičnih tehnika kako bi se osigurala sterilnost svake doze.

Priprema za primjenu
- Cjepivo se isporučuje u jednodoznoj bočici, spremno za primjenu.
- Neotvoreno cjepivo mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Neposredno prije primjene izvadite bočicu cjepiva iz vanjskog pakiranja.

Pregledajte bočicu
- Lagano vrtite bočicu prije izvlačenja doze. Nemojte tresti.
- Svaka bočica sadrži bijelu i homogenu emulziju.
- Prije primjene vizualno provjerite cjepivo kako biste isključili prisutnost vidljivih stranih čestica i/ili promjene boje. Nemojte primijeniti cjepivo ako je bilo što od toga prisutno.

Primijenite cjepivo
- Bočica sadrži suvišak kako bi se osiguralo izvlačenje jedne doze od 0,5 ml. Nakon izvlačenja doze od 0,5 ml, preostalo cjepivo u bočici bacite.
- Jedna doza od 0,5 ml izvlači se sterilnom iglom u sterilnu štrcaljku kako bi se primijenila intramuskularnom injekcijom, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.
- Ne miješajte cjepivo u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.
- Nemojte skupljati preostali suvišak cjepiva iz više bočica.

Zbrinjavanje
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

EU/1/22/1709/007

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. ožujka 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

BIMERVAX LP.8.1 emulzija za injekciju
BIMERVAX LP.8.1 emulzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jednodozna bočica ili napunjena štrcaljka koja sadrži 1 dozu od 0,5 ml.

Jedna doza (0,5 ml) sadrži 40 mikrograma merakovateina i adjuvans SQBA.

Merakovatein je rekombinantni fuzijski homodimer domene za vezanje na receptor (engl. *receptor binding domain,* RBD) proteina šiljka virusa SARS-CoV-2 (sojevi omikron LP.8.1 – LP.8.1) proizveden tehnologijom rekombinantne DNA primjenom plazmidnog ekspresijskog vektora u staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Adjuvans SQBA po dozi od 0,5 ml sadrži: skvalen (9,75 mg), polisorbat 80 (1,18 mg), sorbitantrioleat (1,18 mg), natrijev citrat (0,66 mg), citratnu kiselinu (0,04 mg) i vodu za injekcije.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Emulzija za injekciju (injekcija)
Bijela homogena emulzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cjepivo BIMERVAX LP.8.1 indicirano je za aktivnu imunizaciju radi prevencije bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 u osoba u dobi od 12 godina i starijih.

Ovo cjepivo treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Osobe u dobi od 12 godina i starije
Jedna intramuskularna doza (0,5 ml) cjepiva BIMERVAX LP.8.1 treba se primijeniti bez obzira na prethodni status cijepljenja protiv bolesti COVID-19 (vidjeti dio 5.1).

Za osobe koje su prethodno cijepljene cjepivom protiv bolesti COVID-19, cjepivo BIMERVAX LP.8.1 treba primijeniti najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Imunokompromitirane osobe
Dodatne doze mogu se primijeniti osobama koje su teško imunokompromitirane u skladu sa službenim preporukama, vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

Starija populacija
Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi od ≥ 65 godina.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost cjepiva BIMERVAX LP.8.1 u djece mlađe od 12 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

BIMERVAX LP.8.1 primjenjuje se isključivo intramuskularno, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.

Cjepivo nemojte primjenjivati intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva, vidjeti dio 4.4.

Za upute o rukovanju i zbrinjavanju cjepiva, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost i anafilaksija

Događaji anafilaksije prijavljeni su kod primjene cjepiva protiv bolesti COVID-19. Odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor moraju uvijek biti promptno dostupni u slučaju anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Preporučuje se pažljivo promatranje tijekom najmanje 15 minuta nakon cijepljenja.

Ne smiju se davati daljnje doze cjepiva onima koji su doživjeli anafilaksiju nakon prethodne doze cjepiva BIMERVAX.

Reakcije povezane s anksioznošću

Reakcije povezane s anksioznošću, uključujući vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili reakcije povezane sa stresom, mogu se javiti vezano uz cijepljenje kao psihogena reakcija na injekciju iglom. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istodobna bolest

Cijepljenje treba odgoditi u osoba s akutnom teškom febrilnom bolešću ili akutnom infekcijom. Cijepljenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Kao i s drugim intramuskularnim injekcijama, cjepivo je potrebno oprezno primjenjivati u osoba koje primaju antikoagulacijsku terapiju ili onih s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije (poput hemofilije) jer u tih osoba može doći do krvarenja ili stvaranja modrica nakon intramuskularne primjene.

Imunokompromitirane osobe

Podaci o imunogenosti i sigurnosti cjepiva kada se primjenjuje imunokompromitiranim osobama, uključujući one koje primaju terapiju imunosupresivima, su ograničeni (vidjeti dio 5.1). Djelotvornost cjepiva BIMERVAX LP.8.1 može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Trajanje zaštite

Trajanje zaštite koju pruža ovo cjepivo nije poznato jer se još utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Kao i kod drugih cjepiva, cijepljenje cjepivom BIMERVAX LP.8.1 možda neće zaštititi sve primatelje cjepiva.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Kalij
Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

Natrij
Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Polisorbat 80
Ovo cjepivo sadrži 1,18 mg polisorbata 80 u jednoj dozi. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva BIMERVAX LP.8.1 s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema iskustva s primjenom cjepiva BIMERVAX LP.8.1 u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Primjenu cjepiva BIMERVAX LP.8.1 tijekom trudnoće treba razmotriti samo kada potencijalne koristi nadmašuju bilo kakve potencijalne rizike za majku i fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se cjepivo BIMERVAX LP.8.1 u majčino mlijeko.

Ne očekuju se učinci na dojeno novorođenče/dojenče jer je sistemska izloženost dojilje cjepivu BIMERVAX LP.8.1 zanemariva.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

BIMERVAX LP.8.1 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka navedenih u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

BIMERVAX (originalno cjepivo, heterodimer sojeva B.1.351 i B.1.1.7)

Osobe u dobi od 18 godina i starije
Najčešće nuspojave prijavljene nakon docjepne doze cjepiva BIMERVAX u odraslih osoba koje su primile primarnu seriju mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 bile su bol na mjestu primjene injekcije (82,9 %), glavobolja (30,9 %), umor (31,1 %) i mialgija (20,7 %). Medijan trajanja lokalnih i sistemskih nuspojava bio je 1 do 3 dana. Većina nuspojava javila se unutar 3 dana nakon cijepljenja i bila je blage do umjerene težine.

Najčešće nuspojave prijavljene nakon dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX kao četvrte doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (79,9 %), glavobolja (25,0 %) i umor (25,0 %). Medijan trajanja lokalnih i sistemskih nuspojava bio je 1 do 3 dana. Većina nuspojava javila se unutar 3 dana nakon cijepljenja i bila je blage do umjerene težine.

Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina
Najčešće nuspojave prijavljene nakon docjepne doze cjepiva BIMERVAX u adolescenata bile su bol na mjestu primjene injekcije (77,5 %), glavobolja (28,3 %), umor (29,3 %) i malaksalost (22,5 %). Medijan trajanja lokalnih i sistemskih nuspojava iznosio je 1 do 3 dana. Većina nuspojava pojavila se unutar 2 dana nakon cijepljenja i bile su blage do umjerene težine.

BIMERVAX XBB.1.16 (BIMERVAX prilagođen za omikron XBB.1.16)

Sigurnost cjepiva BIMERVAX XBB.1.16 izvedena je iz sigurnosnih podataka za cjepivo BIMERVAX (originalno cjepivo, heterodimer sojeva B.1.351 i B.1.1.7) te iz sigurnosnih podataka kliničkog ispitivanja prilagođenog cjepiva BIMERVAX XBB.1.16.

Ukupni sigurnosni profil za docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX XBB.1.16 bio je sličan onom opaženom nakon docjepne doze cjepiva BIMERVAX (originalno cjepivo, heterodimer sojeva B.1.351 i B.1.1.7). Najčešće prijavljene nuspojave bile su bol na mjestu injiciranja (68,11 %), glavobolja (23,42 %), umor (19,60 %) i mialgija (13,62 %). Većina nuspojava bile su blage do umjerene težine. Nisu identificirane nove nuspojave za docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX XBB.1.16.

BIMERVAX LP.8.1 (BIMERVAX prilagođen za omikron LP.8.1)

Sigurnost cjepiva BIMERVAX LP.8.1 izvedena je iz sigurnosnih podataka za cjepivo BIMERVAX (originalno cjepivo, heterodimer sojeva B.1.351 i B.1.1.7) i za cjepivo BIMERVAX prilagođeno za omikron XBB.1.16.

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil prikazan u nastavku temelji se na objedinjenim podacima o sigurnosti primjene dobivenim iz dva klinička ispitivanja, jednom faze 2b i jednom faze 3, s ukupno 3156 osobe u dobi od 18 godina i starije, koje su primile jednu docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX najmanje 3 mjeseca nakon prethodnog cjepiva protiv bolesti COVID-19. Medijan trajanja praćenja sigurnosti bio je 12 mjeseci za 99,4 % osoba i 6 mjeseci za 0,6 % osoba.

Sigurnost dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX kao četvrte doze procijenjena je u 288 osoba u dobi od 18 godina i starijih koje su primile seriju od 3 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) ili seriju od 2 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) i 1 dozu cjepiva BIMERVAX te primile dodatnu docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX između 6 i 12 mjeseci nakon treće prethodne doze.

Sigurnost docjepne doze cjepiva BIMERVAX u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina temelji se na sigurnosnim podacima iz kliničkog ispitivanja faze 3 i kliničkog ispitivanja faze 2b koje je u tijeku. Ukupno 276 sudionika, sa i bez anamneze prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2, primilo je docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze primarne serije.

Sigurnost docjepne doze cjepiva BIMERVAX XBB.1.16 procijenjena je u tekućem kliničkom ispitivanju faze 2b/3 u osoba u dobi od 18 godina i starijih koji su dovršili primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 mRNA cjepivom, najmanje 6 mjeseci prije primanja docjepne doze BIMERVAX XBB.1.16. Iz ovog ispitivanja dostupni su sigurnosni podaci za 602 osobe koje su primile docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX XBB.1.16 s medijanom vremena praćenja od 6 mjeseci.

Nuspojave uočene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u nastavku prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave iz kliničkih ispitivanja cjepiva BIMERVAX u osoba u dobi od 12 godina i starijih

Klasifikacija organskih sustava	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Rijetko**	**Nepoznato**
Poremećaji krvi i limfnog sustava		limfadenopatija[a]			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja		omaglica somnolencija	parestezija hipoestezija	
Srčani poremećaji					perikarditis[c]
Poremećaji probavnog sustava		proljev povraćanje mučnina		odinofagija bol u abdomenu[b]	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			pruritus	urtikarija hladan znoj osip eritem	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija		artralgija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu primjene injekcije umor	oticanje na mjestu primjene injekcije eritem na mjestu primjene injekcije	astenija zimica malaksalost	modrice na mjestu primjene injekcije	

		induracija na mjestu primjene injekcije pireksija aksilarna bol	pruritus na mjestu primjene injekcije	preosjetljivost na mjestu primjene injekcije	

[a] Ovaj je pojam također uključivao događaje prijavljene kao limfadenitis
[b] Ovaj je pojam također uključivao događaje prijavljene kao bol u gornjem i donjem dijelu abdomena
[c] Na temelju jednog događaja tijekom kliničkih ispitivanja

Pedijatrijska populacija

Induracija na mjestu primjene injekcije, malaksalost, aksilarna bol i artralgija pojavljivale su se češće u adolescenata u usporedbi s odraslima, pri čemu je učestalost u adolescenata bila vrlo česta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V i navedu broj serije / Lot ako je dostupan.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i moguće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, cjepiva protiv bolesti COVID-19, ATK oznaka: J07BN04

Mehanizam djelovanja

BIMERVAX je rekombinantno proteinsko cjepivo čija djelatna tvar (antigen) je rekombinantni fuzijski dimer domene za vezanje na receptor (engl. *receptor binding domain*, RBD) proteina šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2. Nakon primjene, stvara se imunosni odgovor protiv SARS-CoV-2 RBD antigena na humoralnoj i na staničnoj razini. Neutralizirajuća protutijela protiv RBD domene SARS-CoV-2 sprječavaju vezanje RBD-a na njegovo ciljno mjesto na stanici - ACE2, blokirajući tako fuziju membrane i infekciju virusom. Štoviše, BIMERVAX inducira antigen-specifičan imunosni odgovor T-stanica, što može doprinijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

Djelotvornost

Zaključci o djelotvornosti cjepiva BIMERVAX i BIMERVAX XBB.1.16 doneseni su na temelju tzv. *immunobridginga* imunosnih odgovora (ispitivanja usporedbe imunosnih odgovora) s odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 za koje je utvrđena djelotvornost. Zaključci o djelotvornosti cjepiva BIMERVAX LP.8.1 izvedeni su na temelju podataka o imunogenosti prethodnih BIMERVAX cjepiva.

Imunogenost

BIMERVAX XBB.1.16 (BIMERVAX prilagođen za omikron XBB.1.16)

Imunogenost cjepiva damlekovatein procijenjena je u kliničkom ispitivanju HIPRA-HH-14, dvostruko slijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom, multicentričnom kliničkom ispitivanju neinferiornosti, faze 2b/3, kojim se procjenjivala sigurnost, podnošljivost i imunogenost docjepne doze cjepiva damlekovatein u usporedbi s prilagođenim mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19

(rakstozinameran), u odraslih koji su dovršili primarno cijepljenje mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 najmanje 6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje.

Ovo kliničko ispitivanje faze 2b/3 isključilo je trudnice, imunokompromitirane ili osobe koje su primale imunosupresive unutar 90 dana, osobe koje su prethodno primile bilo koje cjepivo protiv bolesti COVID-19 prilagođeno za omikron XBB kao i osobe u kojih je u prethodnih 6 mjeseci dijagnosticirana bolest COVID-19. Također, u slučaju prethodnog primanja bilo koje imunoterapije (monoklonska protutijela, plazma), morao je proći minimalni interval od 3 mjeseca prije uključivanja u ispitivanje.

Do zaključnog datuma prikupljanja podataka za interim analizu, cijepljeno je ukupno 800 osoba. U analizu imunogenosti uključeno je ukupno 599 ispitanika (406 ispitanika cijepljenih damlekovateinom i 193 ispitanika cijepljena mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran). Sudionici su bili stratificirani prije randomizacije prema dobnoj skupini i broju prethodno primljenih doza (3 ili ≥4 doze). Medijan dobi bio je 45 godina (raspon: od 18 do 88 godina), sa sličnim dobnim rasponima u obje cijepne skupine, uključujući 13,6 % i 11,7 % ispitanika u dobi od 60 godina i starijih u skupinama koje su primile damlekovatein odnosno mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran). Većina ispitanika prethodno je primila 3 (66,9 %) ili 4 (33,0 %) doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Imunogenost docjepne doze damlekovateina temeljila se na procjeni geometrijskih srednjih vrijednosti titara (engl. *geometric mean titre*, GMT) neutralizirajućih protutijela, mjerenih testovima neutralizacije pseudoviriona (engl. *pseudovirion-based neutralisation assay,* PBNA), protiv SARS-CoV-2 omikron XBB.1.16 (primarna mjera ishoda djelotvornosti) i omikron XBB.1.5, te protutijela na veznu domenu proteina šiljka (engl. *binding antibodies*) na početku i 14. dana. Omjer GMT-ova rezultat je GMT vrijednosti (ID_{50}) za mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran) naspram damlekovateina. Damlekovatein je neinferioran u odnosu na mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran) ako je gornja granica dvostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti za GMT omjer <1,5. Damlekovatein je superioran u odnosu na mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran) ako je gornja granica dvostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti za GMT omjer <1,0 (vidjeti tablicu 2, stupac omjera GMT-ova). Kriteriji za superiornost damlekovateina zadovoljeni su za sve ispitivane varijante.

Tablica 2: GMT omjer nakon docjepljivanja cjepivom BIMERVAX XBB.1.16 (damlekovatein) u odnosu na mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran) s neutralizacijskim titrima (PBNA) protiv SARS-CoV-2 omikron XBB.1.16 i XBB.1.5 na početku i 14. dana nakon doze docjepljivanja

	BIMERVAX XBB.1.16 (damlekovatein) N=406		**mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran) N=193**		**mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran) / BIMERVAX XBB.1.16**
	GMT	95% CI	GMT	95% CI	GMT omjer; (95% CI)
Početna vrijednost					
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 nakon docjepljivanja					
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: broj sudionika u populaciji ispitivanoj prema protokolu.
Kratice: GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; CI: interval pouzdanosti; PBNA (engl. *pseudovirion-based neutralisation assay*) = test neutralizacije temeljen na pseudovirionu

BIMERVAX (originalno cjepivo, heterodimer sojeva B.1.351 i B.1.1.7)

Osobe u dobi od 16 godina i starije
Imunogenost cjepiva BIMERVAX procijenjena je u jednom pivotalnom multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 2b (ispitivanje HIPRA-HH-2) i u jednom multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 3 (ispitivanje HIPRA-HH-5).

HIPRA-HH-2
Ispitivanje HIPRA-HH-2 je dvostruko slijepo, randomizirano, aktivnim komparatorom kontrolirano, multicentrično, kliničko ispitivanje neinferiornosti, faze 2b kojim se procjenjuje imunogenost i sigurnost docjepljivanja cjepivom BIMERVAX u usporedbi s mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 (tozinameran), u odraslih koji su dovršili primarno cijepljenje mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 najmanje 6 mjeseci prije uključenja. Ovo kliničko ispitivanje faze 2b nije uključilo trudnice, imunokompromitirane osobe ili osobe koje su primile imunosupresive unutar 12 tjedana, kao ni osobe s prethodnom infekcijom bolešću COVID-19. Za uključenje osoba također je bio potreban minimalni interval od 3 mjeseca nakon primitka bilo koje imunoterapije (monoklonska protutijela, plazma) prije ispitivanja.

Cijepljeno je ukupno je 765 ispitanika; 513 ispitanika primilo je BIMERVAX, a 252 ispitanika primila su mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran). Ukupno je analiziran 751 ispitanik (504 ispitanika koja su primila cjepivo BIMERVAX i 247 ispitanika koji su primili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19) isključujući one koji su bili pozitivni na COVID-19 unutar 14 dana od docjepljivanja. Randomizacija je stratificirana prema dobnoj skupini (18 do 64 naspram ≥ 65 godina). Medijan dobi bio je 42 godine (raspon: od 19 do 76 godina), sa sličnim dobnim rasponima u obje skupine cjepiva, uključujući 7,4 % i 7,1 % ispitanika u dobi od 65 godina i starijih u skupinama cjepiva BIMERVAX, odnosno mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Imunogenost docjepne doze cjepiva BIMERVAX temeljila se na procjeni geometrijskih srednjih vrijednosti titara (engl. *geometric mean titre*, GMT) neutralizirajućih protutijela, mjerenih testovima neutralizacije pseudoviriona (engl. *pseudovirion-based neutralisation assay,* PBNA) protiv sojeva SARS-CoV-2 (D614G), beta, delta i omikron BA.1 varijanti. Omjer GMT-ova rezultat je GMT vrijednosti (ID_{50}) mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran)/BIMERVAX. Cjepivo BIMERVAX neinferiorno je u odnosu na mRNA cjepivo protiv COVID-19 (tozinameran) ako je gornja granica dvostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti (CI) za GMT omjer < 1,4. Cjepivo BIMERVAX superiorno je u odnosu na mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) ako je gornja granica dvostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti za GMT omjer < 1,0 (vidjeti tablicu 3, stupac omjera GMT-ova).

Tablica 3: Omjer GMT-ova nakon docjepljivanja cjepivom BIMERVAX u odnosu na mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) s neutralizacijskim titrima (PBNA) protiv SARS-CoV-2 (D614G soj), beta, delta i omikron BA.1 14, 28, 98 i 182 dana nakon doze docjepljivanja (populacija ispitivana prema protokolu)

	BIMERVAX N = 504		**mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) N = 247**		**mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) / BIMERVAX**
	GMT	95 % CI	GMT	95 % CI	GMT omjer; (95 % CI)
14. dan nakon docjepljivanja					
Soj 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 nakon docjepljivanja					
Soj 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 nakon docjepljivanja (N: BIMERVAX: 78; N: tozinameran: 42 podskupina prema protokolu)					
Soj 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 nakon docjepljivanja					
Soj 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: broj sudionika u populaciji ispitivanoj prema protokolu.
Kratice: GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; CI: interval pouzdanosti; PBNA (engl. *pseudovirion-based neutralisation assay*) = test neutralizacije temeljen na pseudovirionu

Imunogenost dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX ocijenjena je u ukupno 288 osoba u dobi od 18 godina i starijih. Osobe su prethodno primile seriju od 2 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) i jednu dozu cjepiva BIMERVAX (kohorta 1) ili 3 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) (kohorta 2) te su primile dodatnu docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX između 6 i 12 mjeseci nakon prethodne doze. Od njih je 190 ispitanika analizirano u populaciji za ocjenu djelotvornosti (80 ispitanika u kohorti 1 i 110 ispitanik u kohorti 2). Medijan dobi bio je 49 godina (raspon: od 20 do 82 godine), sa sličnim dobnim rasponima u obje kohorte, uključujući 11,5 % ispitanika u dobi od 65 godina i starijih.

Imunogenost cjepiva BIMERVAX kao dodatne docjepne doze temeljila se na ocjeni geometrijskih srednjih vrijednosti titra (GMT) neutralizirajućih protutijela, mjerenih testovima neutralizacije pseudoviriona (engl. *pseudovirion-based neutralisation assay*, PBNA) protiv beta, delta, omikron BA.1 i omikron BA.4/5 varijanti. Omjer GMT-ova rezultat je GMT vrijednosti (ID_{50}) 3 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) / dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX primijenjene nakon 3 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) ili primijenjene nakon 2 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 i jedne doze cjepiva BIMERVAX. Superiornost dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX bila je postignuta ako je gornja granica dvostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti (CI) za GMT omjer bila < 1 (vidjeti tablicu 4, stupac omjera GMT-ova).

Tablica 4: Razine neutralizirajućih protutijela (PBNA) i omjer GMT-ova nakon dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX primijenjene nakon primarnog cijepljenja mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i docjepne doze cjepiva BIMERVAX (kohorta 1) ili nakon primarnog cijepljenja mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i docjepne doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (kohorta 2), protiv beta, delta, omikron BA.1 i omikron BA.4/5 14, 98 i 182 dana nakon doze docjepljivanja (populacija ispitivana prema protokolu)

	Kohorta 1 2 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 + 2 doze cjepiva BIMERVAX			**Kohorta 2 3 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 + 1 doza cjepiva BIMERVAX**		
	GMT Nakon 3. doze (95 % CI) N = 38	**GMT Nakon 4. doze (95 % CI) N = 80**	**Omjer GMT-ova (95 % CI)**	**GMT Nakon 3. doze (95 % CI) N = 38**	**GMT Nakon 4. doze (95 % CI) N = 110**	**Omjer GMT-ova (95 % CI)**
14. dan nakon docjepljivanja						
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 nakon docjepljivanja						
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 nakon docjepljivanja						
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: Broj sudionika s raspoloživim podacima za relevantnu mjeru ishoda
Kratice: GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; CI: interval pouzdanosti; ND: nije utvrđeno

HIPRA-HH-5
Ovo je otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze 3 s jednom ispitivanom skupinom, koje je u tijeku i kojim se procjenjuje sigurnost i imunogenost docjepljivanja cjepivom BIMERVAX radi prevencije bolesti COVID-19 u ispitanika cijepljenih prema nekoliko rasporeda primarnog cijepljenja, s ili bez prethodnih infekcija lakšim oblikom bolesti COVID-19. Cjepivo BIMERVAX primjenjivalo se najmanje 91 dan nakon posljednje doze ili najmanje 30 dana nakon infekcije bolešću COVID-19. Ovo kliničko ispitivanje faze 3 nije uključilo trudnice, kao ni imunokompromitirane osobe ili osobe koje su primile imunosupresive unutar 12 tjedana. Za uključenje osoba također je bio potreban minimalni interval od 3 mjeseca nakon primitka bilo koje imunoterapije (monoklonska protutijela, plazma) prije ispitivanja.

Privremeno izvješće uključuje podatke od ukupno 2646 zdravih ispitanika (dobi od najmanje 16 godina) koji su docijepljeni cjepivom BIMERVAX, a prethodno se cijepljeni različitim cjepivima protiv bolesti COVID-19 (mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19: tozinameran i elasomeran, i adenovirusna vektorska cjepiva (cjepivo protiv bolesti COVID-19 (ChAdOx1-S [rekombinantno]) i cjepivo protiv bolesti COVID-19 (Ad26.COV2-S [rekombinantno]). Od toga je 230 (8 %) ispitanika bilo uključeno u populaciju za ocjenu imunogenosti. U analizi imunogenosti, populacija skupine koja je primila cjepiva mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) / mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) bili su svi ispitanici između 16 i 17 godina.

Sveukupno, medijan dobi iznosio je 34,4 godine (raspon: od 16 do 85 godina). Spolna zastupljenost ispitanika bila je ravnomjerna, 52,49 % muškaraca i 47,47 % žena.

Imunogenost je mjerena testovima neutralizacije pseudoviriona (PBNA) protiv soja SARS CoV-2 (D614G) i protiv sojeva beta, delta i omikron BA.1. Podaci o GMT-u (geometrijska srednja vrijednost titra: ID_{50}) na početku (prije primjene docjepne doze) i 14. dana (2 tjedna nakon primjene docjepne doze) navedeni su u sljedećoj tablici.

Tablica 5: Geometrijska srednja vrijednost titra neutralizirajućih protutijela (GMT) 14 dana nakon docjepljivanja cjepivom BIMERVAX u osoba u dobi od 16 godina i starijih - analiza prema protokolu

	Primarno cijepljeni s mRNA (tozinameran) 16–17 godina N = 11		Primarno cijepljeni s ad-vektorom (ChAdOx1-S rekombinantno) ≥ 18 godina N = 40		Primarno cijepljeni s mRNA (elasomeran) ≥ 18 godina N = 171	
	GMT	95 % CI	GMT	95 % CI	GMT	95 % CI
Prije docjepljivanja						
Soj 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 nakon docjepljivanja						
Soj D614G	4753,65	2356,45; 9589,48	2298,81	1549,89; 3409,63	4437,27	3371,158; 5840,55
Beta	8820,74	3897,14; 19 964,72	5009,47	3212,53; 7811,54	6857,95	5193,76; 9055,38
Delta	7564,79	3541,05; 16 160,76	2600,31	1671,78; 4044,56	5811,47	4180,44; 8078,87
Omikron BA.1	5757,43	2231,25; 14 856,19	1847,41	1090,05; 3131,00	4379,81	3073,24; 6241,85

N: Broj sudionika s dostupnim podacima za relevantnu mjeru ishoda
Kratice: GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; CI: interval pouzdanosti

Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina
Imunogenost cjepiva BIMERVAX u osoba u dobi od 12 do 17 godina procijenjena je u multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 2b koje je u tijeku (Ispitivanje HIPRA-HH-3).

HIPRA-HH-3
Ovo je otvoreno, nekontrolirano, multicentrično, kliničko ispitivanje neinferiornosti, faze 2b, s jednom skupinom. Ispitivanje je u tijeku, a njime se procjenjuje sigurnost i imunogenost docjepne doze cjepiva BIMERVAX u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina. BIMERVAX se primjenjivao najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze primarne serije. Ispitivanje HIPRA-HH-3 isključilo je adolescente koji su bili trudni, kao i adolescente koji su bili imunokompromitirani ili su primali imunosupresive unutar 90 dana. Sudionici s poznatom anamnezom infekcije virusom SARS-CoV-2 isključeni su iz analize imunogenosti.

U vrijeme interim analize, ukupno je 240 sudionika adolescenata cijepljeno docjepnom dozom cjepiva BIMERVAX. Od toga je 88 osoba bilo prikladno za analizu imunogenosti. Primarna analiza imunogenosti, mjerena testom neutralizacije pseudoviriona (PBNA), uspoređivala je geometrijske srednje vrijednosti titara (GMT) neutralizirajućih protutijela protiv omikrona BA.1 s onima opaženima u mladih odraslih sudionika (u dobi od 18 do 25 godina) iz pivotalnog ispitivanja faze 2b u odraslih (HIPRA-HH-2) na početku i na 14. dan (2 tjedna nakon primjene docjepne doze). Obje skupine sudionika uključene u analizu nisu imale prethodnu dokumentiranu anamnezu infekcije virusom SARS-CoV-2.

Podaci o početnoj vrijednost titara neutralizirajućih protutijela protiv omkrona BA.1 (prije primjene dopunske doze) i vrijednosti 14. dana nakon cijepljenja navedeni su u sljedećoj tablici.

Tablica 6: Vrijednosti titara neutralizirajućih protutijela protiv omikrona BA.1 nakon 14 dana od docjepljivanja cjepivom BIMERVAX u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina (populacija za ocjenu imunogenosti)

	Statistika	Adolescenti (12-15 godina) (N=61)	Adolescenti (16-17 godina) (N=27)	Ukupno (12-17 godina) (N=88)
Početak	**Geometrijska srednja vrijednost**	1240,77	1457,30	1303,54
	95 % CI	894,78; 1720,55	984,9; 2156,3	1016,05; 1672,39
14. dan	**Geometrijska srednja vrijednost**	22 970,81	26 792,00	24 081,34
	95 % CI	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 % CI	13,28; 25,81	13,15; 25,71	14,41; 23,69
	≥ 4-struka promjena u odnosu na početak, n (%)	54 (88,5)	27 (100)	81 (92)
	95 % CI	77,8; 95,3	87,2; 100	84,3; 96,7

N: Broj sudionika s dostupnim podacima za relevantnu mjeru ishoda
Kratice: GMFR (engl. *geometric mean fold rise*) = faktor povećanja geometrijske srednje vrijednosti; CI: interval pouzdanosti

Starija populacija

Pokazana je imunogenost cjepiva BIMERVAX u starijoj populaciji (≥ 65 godina).

Imunokompromitirana populacija

Imunogenost i sigurnost docjepne doze cjepiva BIMERVAX procijenjene su u otvorenom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 2b/3 s jednom ispitivanom skupinom (HIPRA-HH-4) u odraslih osoba s već postojećim imunosupresivnim stanjima, uključujući osobe koje žive s infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV) s postojanim brojem CD4 T-stanica < 400/mm^3 unutar posljednjih 6 mjeseci, osobe s transplantiranim bubregom koje su na terapiji održavanja imunosupresivima, osobe na hemodijalizi / peritonealnoj dijalizi, osobe s primarnim nedostatkom protutijela koje primaju nadomjesnu terapiju IgG-om i osobe s autoimunom bolesti koje se liječe rituksimabom/okrelizumabom. Docjepna doza cjepiva BIMERVAX primijenjena je najmanje 91 dan nakon 3 prethodne doze cjepiva protiv bolesti COVID-19 ili nakon 2 doze plus dokumentirana bolest COVID-19 u anamnezi. Sudionicima s bolesti COVID-19 u anamnezi bilo je dopušteno uključiti se ako je dijagnosticirana najmanje 91 dan prije uključivanja.

Cijepljeno je ukupno 238 osoba docjepnom dozom cjepiva BIMERVAX, a analizirano je ukupno 228 sudionika, isključujući one koji su bili pozitivni na bolest COVID-19 unutar 14 dana od docjepne doze. Medijan dobi bio je 56 godina (raspon: od 21 do 90 godina).

Imunogenost je mjerena testovima neutralizacije pseudoviriona (PBNA) protiv soja SARS-CoV-2 (D614G) te protiv beta i omikron BA.1 i BA.4/5 varijanti do 12 mjeseci nakon docjepne doze u svim ispitivanim imunosupresivnim uvjetima, osim u osoba koje žive s potvrđenom infekcijom HIV-a kojima je imunogenost mjerena testom neutralizacije virusa (engl. *virus neutralisation assay*, VNA) protiv soja SARS-CoV-2 (D614G) i protiv omikron BA.2 varijante. Docjepna doza cjepiva BIMERVAX pojačala je humoralni imunosni odgovor u svim imunosupresivnim stanjima, osim u osoba s autoimunom bolešću na terapiji rituksimabom/okrelizumabom. Međutim, nije provedena usporedba s imunokompetentnim osobama koja bi omogućila procjenu opsega potencijalne razlike u

pogledu imunosnih odgovora. Stoga klinička važnost prijavljenih imunosnih odgovora kod imunokompromitiranih osoba nije poznata.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva BIMERVAX i u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za prevenciju bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza.

Genotoksičnost i kancerogenost

Nije se ocjenjivao genotoksični ili kancerogeni potencijal cjepiva BIMERVAX LP.8.1. Ne očekuje se da će sastojci cjepiva imati genotoksični ili kancerogeni potencijal.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanje razvojne i reproduktivne toksičnosti provedeno je na ženkama i mužjacima štakora prije parenja i tijekom gestacije. Cjepivo BIMERVAX primijenjeno je ženkama štakora intramuskularnim putem (doza koja odgovara punoj dozi u ljudi) u četiri navrata: 21 i 14 dana prije parenja te 9. i 19. dana gestacije. Mužjacima je primijenjeno tri puta, i to 35, 28 i 6 dana prije parenja. Nisu opaženi s cjepivom povezani štetni učinci na plodnost, skotnost/laktaciju ili razvoj embrija/fetusa i potomstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
kalijev klorid
voda za injekcije

Za adjuvans, vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili razrjeđivati.

6.3 Rok valjanosti

15 mjesec na temperaturi od 2 ºC do 8 ºC.

Prije primjene, cjepivo se može izvaditi iz hladnjaka jedanput tijekom razdoblja od najviše 24 sata na temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C)
Ne zamrzavati.

Lijek čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jednodozna bočica

0,5 ml emulzije u jednodoznoj bočici (staklo tipa I) s čepom (elastomer tipa I) i aluminijskim prstenom s plastičnim *flip-off* zatvaračem.

Jedna jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,5 ml.

Veličina pakiranja: 1, 10 ili 20 jednodoznih bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Napunjena štrcaljka

0,5 ml emulzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (klorobutilna guma) i ugrađenim zatvaračem vrha (poliizoprenska guma) bez igle.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1 dozu od 0,5 ml.

Veličina pakiranja: 1 ili 10 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje i primjenu

Ovim cjepivom treba rukovati zdravstveni radnik uz primjenu aseptičnih tehnika kako bi se osigurala sterilnost svake doze.

Upute koje se odnose na jednodozne bočice

Priprema za primjenu
- Cjepivo se isporučuje u jednodoznoj bočici, spremno za primjenu.
- Neotvoreno cjepivo mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Neposredno prije primjene izvadite bočicu cjepiva iz vanjskog pakiranja.

Pregledajte bočicu
- Lagano vrtite bočicu prije izvlačenja doze. Nemojte tresti.
- Svaka bočica sadrži bijelu i homogenu emulziju.
- Prije primjene vizualno provjerite cjepivo kako biste isključili prisutnost vidljivih stranih čestica i/ili promjene boje. Nemojte primijeniti cjepivo ako je bilo što od toga prisutno.

Primijenite cjepivo
- Bočica sadrži suvišak kako bi se osiguralo izvlačenje jedne doze od 0,5 ml. Nakon izvlačenja doze od 0,5 ml, preostalo cjepivo u bočici bacite.

- Jedna doza od 0,5 ml izvlači se sterilnom iglom u sterilnu štrcaljku kako bi se primijenila intramuskularnom injekcijom, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.
- Ne miješajte cjepivo u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.
- Nemojte skupljati preostali suvišak cjepiva iz više bočica.

Upute koje se odnose na napunjene štrcaljke

Priprema za primjenu
- Cjepivo se isporučuje spremno za primjenu.
- Neotvoreno cjepivo mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Neposredno prije primjene izvadite napunjenu štrcaljku iz vanjskog pakiranja.

Pregledajte napunjenu štrcaljku
- Lagano vrtite napunjenu štrcaljku. Nemojte tresti.
- Prije primjene, provjerite nepropusnost sustava zatvaranja.
- Svaka napunjena štrcaljka sadrži bijelu i homogenu emulziju.
- Prije primjene vizualno provjerite cjepivo kako biste isključili prisutnost vidljivih stranih čestica i/ili promjene boje. Nemojte primijeniti cjepivo ako je bilo što od toga prisutno.
- Nemojte primijeniti cjepivo ako je napunjena štrcaljka oštećena.

Primijenite cjepivo
- Igle nisu uključene u pakiranja napunjenih štrcaljki.
- Koristite sterilnu iglu za intramuskularnu injekciju.
- Sa zatvaračem vrha u uspravnom položaju, skinite zatvarač vrha okretanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu dok se ne otpusti. Skinite zatvarač sporim ravnomjernim pokretom. Nemojte ga povlačiti dok ga okrećete.
- Pričvrstite iglu okretanjem u smjeru kazaljke na satu dok se igla ne pričvrsti na štrcaljku.
- Skinite zatvarač s igle kada budete spremni za primjenu.
- Primijenite cijelu dozu intramuskularno.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. ožujka 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

BIMERVAX XFG.1.1 emulzija za injekciju
BIMERVAX XFG.1.1 emulzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jednodozna bočica ili napunjena štrcaljka koja sadrži 1 dozu od 0,5 ml.

Jedna doza (0,5 ml) sadrži 40 mikrograma rekombinantnog fuzijskog homodimera domene za vezanje na receptor (engl. *receptor binding domain,* RBD) proteina šiljka virusa SARS-CoV-2* (omikron XFG.1.1 – XFG.1.1) i adjuvans SQBA.

*Proizveden tehnologijom rekombinantne DNA primjenom plazmidnog ekspresijskog vektora u staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Adjuvans SQBA po dozi od 0,5 ml sadrži: skvalen (9,75 mg), polisorbat 80 (1,18 mg), sorbitantrioleat (1,18 mg), natrijev citrat (0,66 mg), citratnu kiselinu (0,04 mg) i vodu za injekcije.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Emulzija za injekciju (injekcija)
Bijela homogena emulzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cjepivo BIMERVAX XFG.1.1 indicirano je za aktivnu imunizaciju radi prevencije bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 u osoba u dobi od 12 godina i starijih.

Ovo cjepivo treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Osobe u dobi od 12 godina i starije
Jedna intramuskularna doza (0,5 ml) cjepiva BIMERVAX XFG.1.1 treba se primijeniti bez obzira na prethodni status cijepljenja protiv bolesti COVID-19 (vidjeti dio 5.1).

Za osobe koje su prethodno cijepljene cjepivom protiv bolesti COVID-19, cjepivo BIMERVAX XFG.1.1 treba primijeniti najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Imunokompromitirane osobe
Dodatne doze mogu se primijeniti osobama koje su teško imunokompromitirane u skladu sa službenim preporukama, vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

Starija populacija
Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi od ≥ 65 godina.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost cjepiva BIMERVAX XFG.1.1 u djece mlađe od 12 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

BIMERVAX XFG.1.1 primjenjuje se isključivo intramuskularno, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.

Cjepivo nemojte primjenjivati intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva, vidjeti dio 4.4.

Za upute o rukovanju i zbrinjavanju cjepiva, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost i anafilaksija

Događaji anafilaksije prijavljeni su kod primjene cjepiva protiv bolesti COVID-19. Odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor moraju uvijek biti promptno dostupni u slučaju anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Preporučuje se pažljivo promatranje tijekom najmanje 15 minuta nakon cijepljenja.

Ne smiju se davati daljnje doze cjepiva onima koji su doživjeli anafilaksiju nakon prethodne doze cjepiva BIMERVAX.

Reakcije povezane s anksioznošću

Reakcije povezane s anksioznošću, uključujući vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili reakcije povezane sa stresom, mogu se javiti vezano uz cijepljenje kao psihogena reakcija na injekciju iglom. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istodobna bolest

Cijepljenje treba odgoditi u osoba s akutnom teškom febrilnom bolešću ili akutnom infekcijom. Cijepljenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Kao i s drugim intramuskularnim injekcijama, cjepivo je potrebno oprezno primjenjivati u osoba koje primaju antikoagulacijsku terapiju ili onih s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije (poput hemofilije) jer u tih osoba može doći do krvarenja ili stvaranja modrica nakon intramuskularne primjene.

Imunokompromitirane osobe

Podaci o imunogenosti i sigurnosti cjepiva kada se primjenjuje imunokompromitiranim osobama, uključujući one koje primaju terapiju imunosupresivima, su ograničeni (vidjeti dio 5.1). Djelotvornost cjepiva BIMERVAX XFG.1.1 može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Trajanje zaštite

Trajanje zaštite koju pruža ovo cjepivo nije poznato jer se još utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Kao i kod drugih cjepiva, cijepljenje cjepivom BIMERVAX XFG.1.1 možda neće zaštititi sve primatelje cjepiva.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Kalij
Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

Natrij
Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Polisorbat 80
Ovo cjepivo sadrži 1,18 mg polisorbata 80 u jednoj dozi. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva BIMERVAX XFG.1.1 s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema iskustva s primjenom cjepiva BIMERVAX XFG.1.1 u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Primjenu cjepiva BIMERVAX XFG.1.1 tijekom trudnoće treba razmotriti samo kada potencijalne koristi nadmašuju bilo kakve potencijalne rizike za majku i fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se cjepivo BIMERVAX XFG.1.1 u majčino mlijeko.

Ne očekuju se učinci na dojeno novorođenče/dojenče jer je sistemska izloženost dojilje cjepivu BIMERVAX XFG.1.1 zanemariva.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

BIMERVAX XFG.1.1 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka navedenih u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

BIMERVAX (originalno cjepivo, heterodimer sojeva B.1.351 i B.1.1.7)

Osobe u dobi od 18 godina i starije
Najčešće nuspojave prijavljene nakon docjepne doze cjepiva BIMERVAX u odraslih osoba koje su primile primarnu seriju mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 bile su bol na mjestu primjene injekcije (82,9 %), glavobolja (30,9 %), umor (31,1 %) i mialgija (20,7 %). Medijan trajanja lokalnih i sistemskih nuspojava bio je 1 do 3 dana. Većina nuspojava javila se unutar 3 dana nakon cijepljenja i bila je blage do umjerene težine.

Najčešće nuspojave prijavljene nakon dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX kao četvrte doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (79,9 %), glavobolja (25,0 %) i umor (25,0 %). Medijan trajanja lokalnih i sistemskih nuspojava bio je 1 do 3 dana. Većina nuspojava javila se unutar 3 dana nakon cijepljenja i bila je blage do umjerene težine.

Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina
Najčešće nuspojave prijavljene nakon docjepne doze cjepiva BIMERVAX u adolescenata bile su bol na mjestu primjene injekcije (77,5 %), glavobolja (28,3 %), umor (29,3 %) i malaksalost (22,5 %). Medijan trajanja lokalnih i sistemskih nuspojava iznosio je 1 do 3 dana. Većina nuspojava pojavila se unutar 2 dana nakon cijepljenja i bile su blage do umjerene težine.

BIMERVAX XBB.1.16 (BIMERVAX prilagođen za omikron XBB.1.16)

Sigurnost cjepiva BIMERVAX XBB.1.16 izvedena je iz sigurnosnih podataka za cjepivo BIMERVAX (originalno cjepivo, heterodimer sojeva B.1.351 i B.1.1.7) te iz sigurnosnih podataka kliničkog ispitivanja prilagođenog cjepiva BIMERVAX XBB.1.16.

Ukupni sigurnosni profil za docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX XBB.1.16 bio je sličan onom opaženom nakon docjepne doze cjepiva BIMERVAX (originalno cjepivo, heterodimer sojeva B.1.351 i B.1.1.7). Najčešće prijavljene nuspojave bile su bol na mjestu injiciranja (68,11 %), glavobolja (23,42 %), umor (19,60 %) i mialgija (13,62 %). Većina nuspojava bile su blage do umjerene težine. Nisu identificirane nove nuspojave za docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX XBB.1.16.

BIMERVAX XFG.1.1 (BIMERVAX prilagođen za omikron XFG.1.1)

Sigurnost cjepiva BIMERVAX XFG.1.1 izvedena je iz sigurnosnih podataka za cjepivo BIMERVAX (originalno cjepivo, heterodimer sojeva B.1.351 i B.1.1.7) i cjepiva BIMERVAX prilagođenog za omikron XBB.1.16.

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil prikazan u nastavku temelji se na objedinjenim podacima o sigurnosti primjene dobivenim iz dva klinička ispitivanja, jednom faze 2b i jednom faze 3, s ukupno 3156 osobe u dobi od 18 godina i starije, koje su primile jednu docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX najmanje 3 mjeseca nakon prethodnog cjepiva protiv bolesti COVID-19. Medijan trajanja praćenja sigurnosti bio je 12 mjeseci za 99,4 % osoba i 6 mjeseci za 0,6 % osoba.

Sigurnost dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX kao četvrte doze procijenjena je u 288 osoba u dobi od 18 godina i starijih koje su primile seriju od 3 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) ili seriju od 2 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) i 1 dozu cjepiva BIMERVAX te primile dodatnu docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX između 6 i 12 mjeseci nakon treće prethodne doze.

Sigurnost docjepne doze cjepiva BIMERVAX u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina temelji se na sigurnosnim podacima iz kliničkog ispitivanja faze 3 i kliničkog ispitivanja faze 2b koje je u tijeku. Ukupno 276 sudionika, sa i bez anamneze prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2, primilo je docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze primarne serije.

Sigurnost docjepne doze cjepiva BIMERVAX XBB.1.16 procijenjena je u tekućem kliničkom ispitivanju faze 2b/3 u osoba u dobi od 18 godina i starijih koji su dovršili primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 mRNA cjepivom, najmanje 6 mjeseci prije primanja docjepne doze BIMERVAX XBB.1.16. Iz ovog ispitivanja dostupni su sigurnosni podaci za 602 osobe koje su primile docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX XBB.1.16 s medijanom vremena praćenja od 6 mjeseci.

Nuspojave uočene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u nastavku prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave iz kliničkih ispitivanja cjepiva BIMERVAX u osoba u dobi od 12 godina i starijih

Klasifikacija organskih sustava	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Rijetko**	**Nepoznato**
Poremećaji krvi i limfnog sustava		limfadenopatija[a]			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja		omaglica somnolencija	parestezija hipoestezija	
Srčani poremećaji					perikarditis[c]
Poremećaji probavnog sustava		proljev povraćanje mučnina		odinofagija bol u abdomenu[b]	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			pruritus	urtikarija hladan znoj osip eritem	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija		artralgija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu primjene injekcije umor	oticanje na mjestu primjene injekcije eritem na mjestu primjene injekcije	astenija zimica malaksalost	modrice na mjestu primjene injekcije	

		induracija na mjestu primjene injekcije pireksija aksilarna bol	pruritus na mjestu primjene injekcije	preosjetljivost na mjestu primjene injekcije	

[a] Ovaj je pojam također uključivao događaje prijavljene kao limfadenitis
[b] Ovaj je pojam također uključivao događaje prijavljene kao bol u gornjem i donjem dijelu abdomena
[c] Na temelju jednog događaja tijekom kliničkih ispitivanja

Pedijatrijska populacija

Induracija na mjestu primjene injekcije, malaksalost, aksilarna bol i artralgija pojavljivale su se češće u adolescenata u usporedbi s odraslima, pri čemu je učestalost u adolescenata bila vrlo česta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V i navedu broj serije / Lot ako je dostupan.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i moguće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, cjepiva protiv bolesti COVID-19, ATK oznaka: J07BN04

Mehanizam djelovanja

BIMERVAX je rekombinantno proteinsko cjepivo čija djelatna tvar (antigen) je rekombinantni fuzijski dimer domene za vezanje na receptor (engl. *receptor binding domain*, RBD) proteina šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2. Nakon primjene, stvara se imunosni odgovor protiv SARS-CoV-2 RBD antigena na humoralnoj i na staničnoj razini. Neutralizirajuća protutijela protiv RBD domene SARS-CoV-2 sprječavaju vezanje RBD-a na njegovo ciljno mjesto na stanici - ACE2, blokirajući tako fuziju membrane i infekciju virusom. Štoviše, BIMERVAX inducira antigen-specifičan imunosni odgovor T-stanica, što može doprinijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

Djelotvornost

Zaključci o djelotvornosti cjepiva BIMERVAX i BIMERVAX XBB.1.16 doneseni su na temelju tzv. *immunobridginga* imunosnih odgovora (ispitivanja usporedbe imunosnih odgovora) s odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 za koje je utvrđena djelotvornost. Zaključci o djelotvornosti cjepiva BIMERVAX XFG.1.1 izvedeni su na temelju podataka o imunogenosti prethodnih BIMERVAX cjepiva.

Imunogenost

BIMERVAX XBB.1.16 (BIMERVAX prilagođen za omikron XBB.1.16)

Imunogenost damlekovateina procijenjena je u kliničkom ispitivanju HIPRA-HH-14, dvostruko slijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom, multicentričnom kliničkom ispitivanju neinferiornosti, faze 2b/3, kojim se procjenjivala sigurnost, podnošljivost i imunogenost docjepne doze damlekovateina u usporedbi s prilagođenim mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19

(rakstozinameran), u odraslih koji su dovršili primarno cijepljenje mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 najmanje 6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje.

Ovo kliničko ispitivanje faze 2b/3 isključilo je trudnice, imunokompromitirane ili osobe koje su primale imunosupresive unutar 90 dana, osobe koje su prethodno primile bilo koje cjepivo protiv bolesti COVID-19 prilagođeno za omikron XBB kao i osobe u kojih je u prethodnih 6 mjeseci dijagnosticirana bolest COVID-19. Također, u slučaju prethodnog primanja bilo koje imunoterapije (monoklonska protutijela, plazma), morao je proći minimalni interval od 3 mjeseca prije uključivanja u ispitivanje.

Do zaključnog datuma prikupljanja podataka za interim analizu, cijepljeno je ukupno 800 osoba. U analizu imunogenosti uključeno je ukupno 599 ispitanika (406 ispitanika cijepljenih damlekovateinom i 193 ispitanika cijepljena mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran). Sudionici su bili stratificirani prije randomizacije prema dobnoj skupini i broju prethodno primljenih doza (3 ili ≥4 doze). Medijan dobi bio je 45 godina (raspon: od 18 do 88 godina), sa sličnim dobnim rasponima u obje cijepne skupine, uključujući 13,6 % i 11,7 % ispitanika u dobi od 60 godina i starijih u skupinama koje su primile damlekovatein odnosno mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran). Većina ispitanika prethodno je primila 3 (66,9 %) ili 4 (33,0 %) doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Imunogenost docjepne doze damlekovateina temeljila se na procjeni geometrijskih srednjih vrijednosti titara (engl. *geometric mean titre*, GMT) neutralizirajućih protutijela, mjerenih testovima neutralizacije pseudoviriona (engl. *pseudovirion-based neutralisation assay,* PBNA), protiv SARS-CoV-2 omikron XBB.1.16 (primarna mjera ishoda djelotvornosti) i omikron XBB.1.5, te protutijela na veznu domenu proteina šiljka (engl. *binding antibodies*) na početku i 14. dana. Omjer GMT-ova rezultat je GMT vrijednosti (ID_{50}) za mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran) naspram damlekovateina. Damlekovatein je neinferioran u odnosu na mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran) ako je gornja granica dvostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti za GMT omjer <1,5. Damlekovatein je superioran u odnosu na mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran) ako je gornja granica dvostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti za GMT omjer <1,0 (vidjeti tablicu 2, stupac omjera GMT-ova). Kriteriji za superiornost damlekovateina zadovoljeni su za sve ispitivane varijante.

Tablica 2: GMT omjer nakon docjepljivanja cjepivom BIMERVAX XBB.1.16 (damlekovatein) u odnosu na mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran) s neutralizacijskim titrima (PBNA) protiv SARS-CoV-2 omikron XBB.1.16 i XBB.1.5 na početku i 14. dana nakon doze docjepljivanja

	BIMERVAX XBB.1.16 (damlekovatein) N=406		**mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran) N=193**		**mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (rakstozinameran) / BIMERVAX XBB.1.16**
	GMT	95% CI	GMT	95% CI	GMT omjer; (95% CI)
Početna vrijednost					
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 nakon docjepljivanja					
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: broj sudionika u populaciji ispitivanoj prema protokolu.
Kratice: GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; CI: interval pouzdanosti; PBNA (engl. *pseudovirion-based neutralisation assay*) = test neutralizacije temeljen na pseudovirionu

BIMERVAX (originalno cjepivo, heterodimer sojeva B.1.351 i B.1.1.7)

Osobe u dobi od 16 godina i starije
Imunogenost cjepiva BIMERVAX procijenjena je u jednom pivotalnom multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 2b (ispitivanje HIPRA-HH-2) i u jednom multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 3 (ispitivanje HIPRA-HH-5).

HIPRA-HH-2
Ispitivanje HIPRA-HH-2 je dvostruko slijepo, randomizirano, aktivnim komparatorom kontrolirano, multicentrično, kliničko ispitivanje neinferiornosti, faze 2b kojim se procjenjuje imunogenost i sigurnost docjepljivanja cjepivom BIMERVAX u usporedbi s mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 (tozinameran), u odraslih koji su dovršili primarno cijepljenje mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 najmanje 6 mjeseci prije uključenja. Ovo kliničko ispitivanje faze 2b nije uključilo trudnice, imunokompromitirane osobe ili osobe koje su primile imunosupresive unutar 12 tjedana, kao ni osobe s prethodnom infekcijom bolešću COVID-19. Za uključenje osoba također je bio potreban minimalni interval od 3 mjeseca nakon primitka bilo koje imunoterapije (monoklonska protutijela, plazma) prije ispitivanja.

Cijepljeno je ukupno je 765 ispitanika; 513 ispitanika primilo je BIMERVAX, a 252 ispitanika primila su mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran). Ukupno je analiziran 751 ispitanik (504 ispitanika koja su primila cjepivo BIMERVAX i 247 ispitanika koji su primili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19) isključujući one koji su bili pozitivni na COVID-19 unutar 14 dana od docjepljivanja. Randomizacija je stratificirana prema dobnoj skupini (18 do 64 naspram ≥ 65 godina). Medijan dobi bio je 42 godine (raspon: od 19 do 76 godina), sa sličnim dobnim rasponima u obje skupine cjepiva, uključujući 7,4 % i 7,1 % ispitanika u dobi od 65 godina i starijih u skupinama cjepiva BIMERVAX, odnosno mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Imunogenost docjepne doze cjepiva BIMERVAX temeljila se na procjeni geometrijskih srednjih vrijednosti titara (engl. *geometric mean titre*, GMT) neutralizirajućih protutijela, mjerenih testovima neutralizacije pseudoviriona (engl. *pseudovirion-based neutralisation assay,* PBNA) protiv sojeva SARS-CoV-2 (D614G), beta, delta i omikron BA.1 varijanti. Omjer GMT-ova rezultat je GMT vrijednosti (ID_{50}) mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran)/BIMERVAX. Cjepivo BIMERVAX neinferiorno je u odnosu na mRNA cjepivo protiv COVID-19 (tozinameran) ako je gornja granica dvostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti (CI) za GMT omjer < 1,4. Cjepivo BIMERVAX superiorno je u odnosu na mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) ako je gornja granica dvostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti za GMT omjer < 1,0 (vidjeti tablicu 3, stupac omjera GMT-ova).

Tablica 3: Omjer GMT-ova nakon docjepljivanja cjepivom BIMERVAX u odnosu na mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) s neutralizacijskim titrima (PBNA) protiv SARS-CoV-2 (D614G soj), beta, delta i omikron BA.1 14, 28, 98 i 182 dana nakon doze docjepljivanja (populacija ispitivana prema protokolu)

	BIMERVAX N = 504		**mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) N = 247**		**mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) / BIMERVAX**
	GMT	95 % CI	GMT	95 % CI	GMT omjer; (95 % CI)
14. dan nakon docjepljivanja					
Soj 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 nakon docjepljivanja					
Soj 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 nakon docjepljivanja (N: BIMERVAX: 78; N: tozinameran: 42 podskupina prema protokolu)					
Soj 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 nakon docjepljivanja					
Soj 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: broj sudionika u populaciji ispitivanoj prema protokolu.
Kratice: GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; CI: interval pouzdanosti; PBNA (engl. *pseudovirion-based neutralisation assay*) = test neutralizacije temeljen na pseudovirionu

Imunogenost dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX ocijenjena je u ukupno 288 osoba u dobi od 18 godina i starijih. Osobe su prethodno primile seriju od 2 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) i jednu dozu cjepiva BIMERVAX (kohorta 1) ili 3 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) (kohorta 2) te su primile dodatnu docjepnu dozu cjepiva BIMERVAX između 6 i 12 mjeseci nakon prethodne doze. Od njih je 190 ispitanika analizirano u populaciji za ocjenu djelotvornosti (80 ispitanika u kohorti 1 i 110 ispitanik u kohorti 2). Medijan dobi bio je 49 godina (raspon: od 20 do 82 godine), sa sličnim dobnim rasponima u obje kohorte, uključujući 11,5 % ispitanika u dobi od 65 godina i starijih.

Imunogenost cjepiva BIMERVAX kao dodatne docjepne doze temeljila se na ocjeni geometrijskih srednjih vrijednosti titra (GMT) neutralizirajućih protutijela, mjerenih testovima neutralizacije pseudoviriona (engl. *pseudovirion-based neutralisation assay*, PBNA) protiv beta, delta, omikron BA.1 i omikron BA.4/5 varijanti. Omjer GMT-ova rezultat je GMT vrijednosti (ID_{50}) 3 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) / dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX primijenjene nakon 3 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) ili primijenjene nakon 2 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 i jedne doze cjepiva BIMERVAX. Superiornost dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX bila je postignuta ako je gornja granica dvostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti (CI) za GMT omjer bila < 1 (vidjeti tablicu 4, stupac omjera GMT-ova).

Tablica 4: Razine neutralizirajućih protutijela (PBNA) i omjer GMT-ova nakon dodatne docjepne doze cjepiva BIMERVAX primijenjene nakon primarnog cijepljenja mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i docjepne doze cjepiva BIMERVAX (kohorta 1) ili nakon primarnog cijepljenja mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i docjepne doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (kohorta 2), protiv beta, delta, omikron BA.1 i omikron BA.4/5 14, 98 i 182 dana nakon doze docjepljivanja (populacija ispitivana prema protokolu)

	Kohorta 1 2 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 + 2 doze cjepiva BIMERVAX			**Kohorta 2 3 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 + 1 doza cjepiva BIMERVAX**		
	GMT Nakon 3. doze (95 % CI) N = 38	**GMT Nakon 4. doze (95 % CI) N = 80**	**Omjer GMT-ova (95 % CI)**	**GMT Nakon 3. doze (95 % CI) N = 38**	**GMT Nakon 4. doze (95 % CI) N = 110**	**Omjer GMT-ova (95 % CI)**
14. dan nakon docjepljivanja						
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 nakon docjepljivanja						
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 nakon docjepljivanja						
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: Broj sudionika s raspoloživim podacima za relevantnu mjeru ishoda
Kratice: GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; CI: interval pouzdanosti; ND: nije utvrđeno

HIPRA-HH-5
Ovo je otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze 3 s jednom ispitivanom skupinom, koje je u tijeku i kojim se procjenjuje sigurnost i imunogenost docjepljivanja cjepivom BIMERVAX radi prevencije bolesti COVID-19 u ispitanika cijepljenih prema nekoliko rasporeda primarnog cijepljenja, s ili bez prethodnih infekcija lakšim oblikom bolesti COVID-19. Cjepivo BIMERVAX primjenjivalo se najmanje 91 dan nakon posljednje doze ili najmanje 30 dana nakon infekcije bolešću COVID-19. Ovo kliničko ispitivanje faze 3 nije uključilo trudnice, kao ni imunokompromitirane osobe ili osobe koje su primile imunosupresive unutar 12 tjedana. Za uključenje osoba također je bio potreban minimalni interval od 3 mjeseca nakon primitka bilo koje imunoterapije (monoklonska protutijela, plazma) prije ispitivanja.

Privremeno izvješće uključuje podatke od ukupno 2646 zdravih ispitanika (dobi od najmanje 16 godina) koji su docijepljeni cjepivom BIMERVAX, a prethodno se cijepljeni različitim cjepivima protiv bolesti COVID-19 (mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19: tozinameran i elasomeran, i adenovirusna vektorska cjepiva (cjepivo protiv bolesti COVID-19 (ChAdOx1-S [rekombinantno]) i cjepivo protiv bolesti COVID-19 (Ad26.COV2-S [rekombinantno]). Od toga je 230 (8 %) ispitanika bilo uključeno u populaciju za ocjenu imunogenosti. U analizi imunogenosti, populacija skupine koja je primila cjepiva mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) / mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (tozinameran) bili su svi ispitanici između 16 i 17 godina.

Sveukupno, medijan dobi iznosio je 34,4 godine (raspon: od 16 do 85 godina). Spolna zastupljenost ispitanika bila je ravnomjerna, 52,49 % muškaraca i 47,47 % žena.

Imunogenost je mjerena testovima neutralizacije pseudoviriona (PBNA) protiv soja SARS CoV-2 (D614G) i protiv sojeva beta, delta i omikron BA.1. Podaci o GMT-u (geometrijska srednja vrijednost titra: ID_{50}) na početku (prije primjene docjepne doze) i 14. dana (2 tjedna nakon primjene docjepne doze) navedeni su u sljedećoj tablici.

Tablica 5: Geometrijska srednja vrijednost titra neutralizirajućih protutijela (GMT) 14 dana nakon docjepljivanja cjepivom BIMERVAX u osoba u dobi od 16 godina i starijih - analiza prema protokolu

	Primarno cijepljeni s mRNA (tozinameran) 16–17 godina N = 11		Primarno cijepljeni s ad-vektorom (ChAdOx1-S rekombinantno) ≥ 18 godina N = 40		Primarno cijepljeni s mRNA (elasomeran) ≥ 18 godina N = 171	
	GMT	95 % CI	GMT	95 % CI	GMT	95 % CI
Prije docjepljivanja						
Soj 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 nakon docjepljivanja						
Soj D614G	4753,65	2356,45; 9589,48	2298,81	1549,89; 3409,63	4437,27	3371,158; 5840,55
Beta	8820,74	3897,14; 19 964,72	5009,47	3212,53; 7811,54	6857,95	5193,76; 9055,38
Delta	7564,79	3541,05; 16 160,76	2600,31	1671,78; 4044,56	5811,47	4180,44; 8078,87
Omikron BA.1	5757,43	2231,25; 14 856,19	1847,41	1090,05; 3131,00	4379,81	3073,24; 6241,85

N: Broj sudionika s dostupnim podacima za relevantnu mjeru ishoda
Kratice: GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; CI: interval pouzdanosti

Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina
Imunogenost cjepiva BIMERVAX u osoba u dobi od 12 do 17 godina procijenjena je u multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 2b koje je u tijeku (Ispitivanje HIPRA-HH-3).

HIPRA-HH-3
Ovo je otvoreno, nekontrolirano, multicentrično, kliničko ispitivanje neinferiornosti, faze 2b, s jednom skupinom. Ispitivanje je u tijeku, a njime se procjenjuje sigurnost i imunogenost docjepne doze cjepiva BIMERVAX u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina. BIMERVAX se primjenjivao najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze primarne serije. Ispitivanje HIPRA-HH-3 isključilo je adolescente koji su bili trudni, kao i adolescente koji su bili imunokompromitirani ili su primali imunosupresive unutar 90 dana. Sudionici s poznatom anamnezom infekcije virusom SARS-CoV-2 isključeni su iz analize imunogenosti.

U vrijeme interim analize, ukupno je 240 sudionika adolescenata cijepljeno docjepnom dozom cjepiva BIMERVAX. Od toga je 88 osoba bilo prikladno za analizu imunogenosti. Primarna analiza imunogenosti, mjerena testom neutralizacije pseudoviriona (PBNA), uspoređivala je geometrijske srednje vrijednosti titara (GMT) neutralizirajućih protutijela protiv omikrona BA.1 s onima opaženima u mladih odraslih sudionika (u dobi od 18 do 25 godina) iz pivotalnog ispitivanja faze 2b u odraslih (HIPRA-HH-2) na početku i na 14. dan (2 tjedna nakon primjene docjepne doze). Obje skupine sudionika uključene u analizu nisu imale prethodnu dokumentiranu anamnezu infekcije virusom SARS-CoV-2.

Podaci o početnoj vrijednost titara neutralizirajućih protutijela protiv omkrona BA.1 (prije primjene dopunske doze) i vrijednosti 14. dana nakon cijepljenja navedeni su u sljedećoj tablici.

Tablica 6: Vrijednosti titara neutralizirajućih protutijela protiv omikrona BA.1 nakon 14 dana od docjepljivanja cjepivom BIMERVAX u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina (populacija za ocjenu imunogenosti)

	Statistika	Adolescenti (12-15 godina) (N=61)	Adolescenti (16-17 godina) (N=27)	Ukupno (12-17 godina) (N=88)
Početak	**Geometrijska srednja vrijednost**	1240,77	1457,30	1303,54
	95 % CI	894,78; 1720,55	984,9; 2156,3	1016,05; 1672,39
14. dan	**Geometrijska srednja vrijednost**	22 970,81	26 792,00	24 081,34
	95 % CI	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 % CI	13,28; 25,81	13,15; 25,71	14,41; 23,69
	≥ 4-struka promjena u odnosu na početak, n (%)	54 (88,5)	27 (100)	81 (92)
	95 % CI	77,8; 95,3	87,2; 100	84,3; 96,7

N: Broj sudionika s dostupnim podacima za relevantnu mjeru ishoda
Kratice: GMFR (engl. *geometric mean fold rise*) = faktor povećanja geometrijske srednje vrijednosti; CI: interval pouzdanosti

Starija populacija

Pokazana je imunogenost cjepiva BIMERVAX u starijoj populaciji (≥ 65 godina).

Imunokompromitirana populacija

Imunogenost i sigurnost docjepne doze cjepiva BIMERVAX procijenjene su u otvorenom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 2b/3 s jednom ispitivanom skupinom (HIPRA-HH-4) u odraslih osoba s već postojećim imunosupresivnim stanjima, uključujući osobe koje žive s infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV) s postojanim brojem CD4 T-stanica < 400/mm^3 unutar posljednjih 6 mjeseci, osobe s transplantiranim bubregom koje su na terapiji održavanja imunosupresivima, osobe na hemodijalizi / peritonealnoj dijalizi, osobe s primarnim nedostatkom protutijela koje primaju nadomjesnu terapiju IgG-om i osobe s autoimunom bolesti koje se liječe rituksimabom/okrelizumabom. Docjepna doza cjepiva BIMERVAX primijenjena je najmanje 91 dan nakon 3 prethodne doze cjepiva protiv bolesti COVID-19 ili nakon 2 doze plus dokumentirana bolest COVID-19 u anamnezi. Sudionicima s bolesti COVID-19 u anamnezi bilo je dopušteno uključiti se ako je dijagnosticirana najmanje 91 dan prije uključivanja.

Cijepljeno je ukupno 238 osoba docjepnom dozom cjepiva BIMERVAX, a analizirano je ukupno 228 sudionika, isključujući one koji su bili pozitivni na bolest COVID-19 unutar 14 dana od docjepne doze. Medijan dobi bio je 56 godina (raspon: od 21 do 90 godina).

Imunogenost je mjerena testovima neutralizacije pseudoviriona (PBNA) protiv soja SARS-CoV-2 (D614G) te protiv beta i omikron BA.1 i BA.4/5 varijanti do 12 mjeseci nakon docjepne doze u svim ispitivanim imunosupresivnim uvjetima, osim u osoba koje žive s potvrđenom infekcijom HIV-a kojima je imunogenost mjerena testom neutralizacije virusa (engl. *virus neutralisation assay*, VNA) protiv soja SARS-CoV-2 (D614G) i protiv omikron BA.2 varijante. Docjepna doza cjepiva BIMERVAX pojačala je humoralni imunosni odgovor u svim imunosupresivnim stanjima, osim u osoba s autoimunom bolešću na terapiji rituksimabom/okrelizumabom. Međutim, nije provedena usporedba s imunokompetentnim osobama koja bi omogućila procjenu opsega potencijalne razlike u

pogledu imunosnih odgovora. Stoga klinička važnost prijavljenih imunosnih odgovora kod imunokompromitiranih osoba nije poznata.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva BIMERVAX i u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za prevenciju bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza.

Genotoksičnost i kancerogenost

Nije se ocjenjivao genotoksični ili kancerogeni potencijal cjepiva BIMERVAX XFG.1.1. Ne očekuje se da će sastojci cjepiva imati genotoksični ili kancerogeni potencijal.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanje razvojne i reproduktivne toksičnosti provedeno je na ženkama i mužjacima štakora prije parenja i tijekom gestacije. Cjepivo BIMERVAX primijenjeno je ženkama štakora intramuskularnim putem (doza koja odgovara punoj dozi u ljudi) u četiri navrata: 21 i 14 dana prije parenja te 9. i 19. dana gestacije. Mužjacima je primijenjeno tri puta, i to 35, 28 i 6 dana prije parenja. Nisu opaženi s cjepivom povezani štetni učinci na plodnost, skotnost/laktaciju ili razvoj embrija/fetusa i potomstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
kalijev klorid
voda za injekcije

Za adjuvans, vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili razrjeđivati.

6.3 Rok valjanosti

15 mjesec na temperaturi od 2 ºC do 8 ºC.

Prije primjene, cjepivo se može izvaditi iz hladnjaka jedanput tijekom razdoblja od najviše 24 sata na temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C)
Ne zamrzavati.

Lijek čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jednodozna bočica

0,5 ml emulzije u jednodoznoj bočici (staklo tipa I) s čepom (elastomer tipa I) i aluminijskim prstenom s plastičnim *flip-off* zatvaračem.

Jedna jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,5 ml.

Veličina pakiranja: 1, 10 ili 20 jednodoznih bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Napunjena štrcaljka

0,5 ml emulzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (klorobutilna guma) i ugrađenim zatvaračem vrha (poliizoprenska guma) bez igle.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1 dozu od 0,5 ml.

Veličina pakiranja: 1 ili 10 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje i primjenu

Ovim cjepivom treba rukovati zdravstveni radnik uz primjenu aseptičnih tehnika kako bi se osigurala sterilnost svake doze.

Upute koje se odnose na jednodozne bočice

Priprema za primjenu
- Cjepivo se isporučuje u jednodoznoj bočici, spremno za primjenu.
- Neotvoreno cjepivo mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Neposredno prije primjene izvadite bočicu cjepiva iz vanjskog pakiranja.

Pregledajte bočicu
- Lagano vrtite bočicu prije izvlačenja doze. Nemojte tresti.
- Svaka bočica sadrži bijelu i homogenu emulziju.
- Prije primjene vizualno provjerite cjepivo kako biste isključili prisutnost vidljivih stranih čestica i/ili promjene boje. Nemojte primijeniti cjepivo ako je bilo što od toga prisutno.

Primijenite cjepivo
- Bočica sadrži suvišak kako bi se osiguralo izvlačenje jedne doze od 0,5 ml. Nakon izvlačenja doze od 0,5 ml, preostalo cjepivo u bočici bacite.

- Jedna doza od 0,5 ml izvlači se sterilnom iglom u sterilnu štrcaljku kako bi se primijenila intramuskularnom injekcijom, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.
- Ne miješajte cjepivo u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.
- Nemojte skupljati preostali suvišak cjepiva iz više bočica.

Upute koje se odnose na napunjene štrcaljke

Priprema za primjenu
- Cjepivo se isporučuje spremno za primjenu.
- Neotvoreno cjepivo mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Neposredno prije primjene izvadite napunjenu štrcaljku iz vanjskog pakiranja.

Pregledajte napunjenu štrcaljku
- Lagano vrtite napunjenu štrcaljku. Nemojte tresti.
- Prije primjene, provjerite nepropusnost sustava zatvaranja.
- Svaka napunjena štrcaljka sadrži bijelu i homogenu emulziju.
- Prije primjene vizualno provjerite cjepivo kako biste isključili prisutnost vidljivih stranih čestica i/ili promjene boje. Nemojte primijeniti cjepivo ako je bilo što od toga prisutno.
- Nemojte primijeniti cjepivo ako je napunjena štrcaljka oštećena.

Primijenite cjepivo
- Igle nisu uključene u pakiranja napunjenih štrcaljki.
- Koristite sterilnu iglu za intramuskularnu injekciju.
- Sa zatvaračem vrha u uspravnom položaju, skinite zatvarač vrha okretanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu dok se ne otpusti. Skinite zatvarač sporim ravnomjernim pokretom. Nemojte ga povlačiti dok ga okrećete.
- Pričvrstite iglu okretanjem u smjeru kazaljke na satu dok se igla ne pričvrsti na štrcaljku.
- Skinite zatvarač s igle kada budete spremni za primjenu.
- Primijenite cijelu dozu intramuskularno.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. ožujka 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (VIŠEDOZNA BOČICA)

1. NAZIV LIJEKA

BIMERVAX emulzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)
selvakovatein

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza (0,5 ml) sadrži 40 mikrograma selvakovateina i adjuvans SQBA.

Adjuvans SQBA sadrži skvalen, polisorbat 80, sorbitantrioleat, natrijev citrat, citratnu kiselinu i vodu za injekcije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, kalijev klorid i voda za injekcije
Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Emulzija za injekciju
10 višedoznih bočica
Jedna bočica sadrži 10 doza od 0,5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Uključiti QR kôd
Za više informacija skenirajte ili posjetite www.hipracovidvaccine.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Nakon prvog probijanja čepa, čuvati na temperaturi od 2ºC do 8ºC, upotrijebiti unutar 6 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1709/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA VIŠEDOZNE BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

BIMERVAX emulzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)
selvakovatein
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

Uključiti QR kôd
Za više informacija skenirajte ili posjetite www.hipracovidvaccine.com

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 doza od 0,5 ml

6. DRUGO

Datum/vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (5, 10 ili 20 JEDNODOZNIH BOČICA)

1. NAZIV LIJEKA

BIMERVAX emulzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)
selvakovatein

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza (0,5 ml) sadrži 40 mikrograma selvakovateina i adjuvans SQBA.

Adjuvans SQBA sadrži skvalen, polisorbat 80, sorbitantrioleat, natrijev citrat, citratnu kiselinu i vodu za injekcije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, kalijev klorid i voda za injekcije
Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Emulzija za injekciju
5 jednodoznih bočica
10 jednodoznih bočica
20 jednodoznih bočica

Jedna bočica sadrži 1 dozu od 0,5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Jednokratna primjena
Intramuskularna primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Uključiti QR kôd
Za više informacija skenirajte ili posjetite www.hipracovidvaccine.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1709/002 5 jednodoznih bočica (1 doza po bočici)
EU/1/22/1709/003 10 jednodoznih bočica (1 doza po bočici)
EU/1/22/1709/004 20 jednodoznih bočica (1 doza po bočici)

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA JEDNODOZNE BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

BIMERVAX emulzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)
selvakovatein
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza od 0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (5, 10 ili 20 JEDNODOZNIH BOČICA)

1. NAZIV LIJEKA

BIMERVAX XBB.1.16 emulzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)
damlekovatein

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza (0,5 ml) sadrži 40 mikrograma damlekovateina i adjuvans SQBA.

Adjuvans SQBA sadrži skvalen, polisorbat 80, sorbitantrioleat, natrijev citrat, citratnu kiselinu i vodu za injekcije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, kalijev klorid i voda za injekcije
Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Emulzija za injekciju
5 jednodoznih bočica
10 jednodoznih bočica
20 jednodoznih bočica

Jedna bočica sadrži 1 dozu od 0,5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1709/005 5 jednodoznih bočica (1 doza po bočici)
EU/1/22/1709/006 10 jednodoznih bočica (1 doza po bočici)
EU/1/22/1709/007 20 jednodoznih bočica (1 doza po bočici)

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA JEDNODOZNE BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

BIMERVAX XBB.1.16 emulzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)
damlekovatein
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza od 0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (1, 10 ili 20 JEDNODOZNIH BOČICA)

1. NAZIV LIJEKA

BIMERVAX LP.8.1 emulzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)
merakovatein

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza (0,5 ml) sadrži 40 mikrograma merakovateina i adjuvans SQBA.

Adjuvans SQBA sadrži skvalen, polisorbat 80, sorbitantrioleat, natrijev citrat, citratnu kiselinu i vodu za injekcije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, kalijev klorid i voda za injekcije
Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Emulzija za injekciju
1 jednodozna bočica
10 jednodoznih bočica
20 jednodoznih bočica

Jedna bočica sadrži 1 dozu od 0,5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1709/008 10 jednodoznih bočica (1 doza po bočici)
EU/1/22/1709/009 20 jednodoznih bočica (1 doza po bočici)
EU/1/22/1709/010 1 jednodozna bočica (1 doza po bočici)

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA JEDNODOZNE BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

BIMERVAX LP.8.1 emulzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)
merakovatein
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (1 ili 10 NAPUNJENIH ŠTRCALJKI)

1. NAZIV LIJEKA

BIMERVAX LP.8.1 emulzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)
merakovatein

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza (0,5 ml) sadrži 40 mikrograma merakovateina i adjuvans SQBA.

Adjuvans SQBA sadrži skvalen, polisorbat 80, sorbitantrioleat, natrijev citrat, citratnu kiselinu i vodu za injekcije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, kalijev klorid i voda za injekcije
Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Emulzija za injekciju
1 napunjena štrcaljka
10 napunjenih štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1 dozu od 0,5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Lijek čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1709/011 1 napunjena štrcaljka
EU/1/22/1709/012 10 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

BIMERVAX LP.8.1 emulzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)
merakovatein
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (1, 10 ili 20 JEDNODOZNIH BOČICA)

1. NAZIV LIJEKA

BIMERVAX XFG.1.1 emulzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza (0,5 ml) sadrži 40 mikrograma rekombinantnog fuzijskog homodimera domene za vezanje na receptor (engl. *receptor binding domain,* RBD) proteina virusa SARS-CoV-2, (XFG.1.1 - XFG.1.1) i adjuvans SQBA

Adjuvans SQBA sadrži skvalen, polisorbat 80, sorbitantrioleat, natrijev citrat, citratnu kiselinu i vodu za injekcije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, kalijev klorid i voda za injekcije
Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Emulzija za injekciju
1 jednodozna bočica
10 jednodoznih bočica
20 jednodoznih bočica

Jedna bočica sadrži 1 dozu od 0,5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1709/013 10 jednodoznih bočica (1 doza po bočici)
EU/1/22/1709/014 20 jednodoznih bočica (1 doza po bočici)
EU/1/22/1709/015 1 jednodozna bočica (1 doza po bočici)

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA JEDNODOZNE BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

BIMERVAX XFG.1.1 emulzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)

i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (1 ili 10 NAPUNJENIH ŠTRCALJKI)

1. NAZIV LIJEKA

BIMERVAX XFG.1.1 emulzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza (0,5 ml) sadrži 40 mikrograma rekombinantnog fuzijskog homodimera domene za vezanje na receptor (engl. *receptor binding domain,* RBD) proteina virusa SARS-CoV-2, (XFG.1.1 - XFG.1.1) i adjuvans SQBA.

Adjuvans SQBA sadrži skvalen, polisorbat 80, sorbitantrioleat, natrijev citrat, citratnu kiselinu i vodu za injekcije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, kalijev klorid i voda za injekcije
Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Emulzija za injekciju
1 napunjena štrcaljka
10 napunjenih štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1 dozu od 0,5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Lijek čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1709/016 1 napunjena štrcaljka
EU/1/22/1709/017 10 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

BIMERVAX XFG.1.1 emulzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)

i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

BIMERVAX emulzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)
selvakovatein

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi o lijeku. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je BIMERVAX i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite BIMERVAX
3. Kako se daje BIMERVAX
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati BIMERVAX
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je BIMERVAX i za što se koristi

BIMERVAX je cjepivo koje se koristi za sprječavanje bolesti COVID-19 koju uzrokuje virus SARS-CoV-2.

BIMERVAX se daje osobama u dobi od 12 godina i starijima koje su prethodno cijepljene mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) da proizvodi specifična protutijela koja djeluju protiv virusa, pružajući zaštitu od bolesti COVID-19. Niti jedan sastojak ovog cjepiva ne može prouzrokovati bolest COVID-19.

2. Što morate znati prije nego primite BIMERVAX

BIMERVAX se ne smije davati
- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite BIMERVAX:
- ako ste ikada imali tešku, za život opasnu alergijsku reakciju nakon injekcije bilo kojeg cjepiva;
- ako ste se ikada onesvijestili nakon bilo koje injekcije iglom;
- ako imate visoku temperaturu (iznad 38 °C) ili tešku infekciju. Međutim, možete se cijepiti ako imate blago povišenu temperaturu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade;
- ako imate problema s krvarenjem, lako dobivate modrice ili uzimate lijek za sprječavanje krvnih ugrušaka (antikoagulantni lijek);
- ako Vaš imunosni sustav ne djeluje na odgovarajući način (imunodeficijencija) ili uzimate lijekove koji slabe imunosni sustav (kao što su visoke doze kortikosteroida, imunosupresivi ili lijekovi protiv raka).

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo BIMERVAX.

Kao i kod svakog cjepiva, BIMERVAX možda neće u potpunosti zaštititi sve one koji ga primaju i nije poznato koliko dugo ćete biti zaštićeni.

Djeca
BIMERVAX se ne preporučuje djeci mlađoj od 12 godina. Trenutačno nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva BIMERVAX u djece mlađe od 12 godina.

Drugi lijekovi i BIMERVAX
Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove ili cjepiva.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovo cjepivo.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neke od nuspojava cjepiva BIMERVAX navedene u dijelu 4 (Moguće nuspojave) mogu privremeno smanjiti Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pričekajte da se učinci cjepiva povuku prije nego počnete voziti ili raditi sa strojevima.

BIMERVAX sadrži natrij, kalij i polisorbat
Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi od 0,5 ml, tj. zanemarive količine kalija.

Ovo cjepivo sadrži 1,18 mg polisorbata 80 u jednoj dozi. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako se daje BIMERVAX

Osobe u dobi od 12 godina i starije
Cjepivo BIMERVAX primit ćete u obliku injekcije od 0,5 ml u mišić nadlaktice.

Preporučuje se da primite BIMERVAX kao jednu dozu najmanje 6 mjeseci nakon prethodne serije cijepljenja mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 ili nakon prethodne docjepne doze cjepiva BIMERVAX.

Nakon injekcije, liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra će Vas promatrati tijekom približno 15 minuta zbog moguće pojave znakova alergijske reakcije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva BIMERVAX, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Imunokompromitirane osobe
Ako Vaš imunosni sustav ne radi ispravno, dodatne doze mogu se primijeniti u skladu sa službenim preporukama.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Većina nuspojava javlja se unutar 3 dana od primanja cjepiva i nestaje unutar nekoliko dana od pojave. Ako simptomi potraju, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Potražite hitnu liječničku pomoć ako primijetite simptome teške alergijske reakcije ubrzo nakon cijepljenja. Takvi simptomi mogu uključivati:
- nesvjesticu ili ošamućenost
- promjene u otkucajima srca
- nedostatak zraka
- piskanje
- oticanje usana, lica ili grla
- oticanje ispod kože koje svrbi (koprivnjača) ili osip
- mučninu ili povraćanje
- bol u trbuhu.

Kod primjene cjepiva BIMERVAX mogu se javiti sljedeće nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- glavobolja
- bol na mjestu primjene injekcije
- izrazit umor
- bol u mišićima

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- crvenilo, oticanje ili osjetljivost na mjestu primjene injekcije
- mučnina ili povraćanje
- proljev
- vrućica
- povećani limfni čvorovi
- bol ispod pazuha

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- zimica ili osjećaj vrućice
- omaglica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- bol u zglobovima
- osjećaj slabosti ili nedostatka energije
- pospanost
- svrbež kože
- opće loše osjećanje

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- hladan znoj
- neobičan osjećaj na koži, poput osjećaja trnaca ili mravinjanja (parestezija)
- smanjen osjet, posebno na koži (hipoestezija)
- bol u trbuhu
- bol pri gutanju
- alergijske reakcije poput koprivnjače, osipa ili svrbeža
- modrica na mjestu primjene injekcije
- preosjetljivost na mjestu primjene injekcije

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka, na temelju jednog slučaja tijekom kliničkih ispitivanja)
- upala vanjske ovojnice srca (perikarditis), koja može dovesti do gubitka daha, lupanja srca ili boli u prsnom košu

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V i navedite broj serije / Lot, ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog cjepiva.

5. Kako čuvati BIMERVAX

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra odgovorni su za čuvanje ovog cjepiva i pravilno zbrinjavanje neiskorištenog cjepiva. Sljedeće informacije o čuvanju, roku valjanosti, primjeni i rukovanju te zbrinjavanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ne koristite ovo cjepivo nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Nakon prvog probijanja čepa višedozne bočice čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C i upotrijebiti unutar 6 sati.

Informacije o rukovanju opisane su u dijelu namijenjenom zdravstvenim radnicima na kraju ove upute o lijeku.

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što BIMERVAX sadrži

- Jedna doza (0,5 ml) sadrži 40 mikrograma selvakovateina i adjuvans SQBA.

- Selvakovatein je rekombinantni fuzijski heterodimer domene za vezanje na receptor (engl. *receptor binding domain*, RBD) proteina šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2 (sojevi B.1.351 i B.1.1.7) proizveden tehnologijom rekombinantne DNA.

- SQBA je uključen u ovo cjepivo kao adjuvans kako bi se ubrzali i poboljšali zaštitni učinci cjepiva. SQBA po dozi od 0,5 ml sadrži: skvalen (9,75 mg), polisorbat 80 (1,18 mg), sorbitantrioleat (1,18 mg), natrijev citrat (0,66 mg), citratnu kiselinu (0,04 mg) i vodu za injekcije.

- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su: natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, kalijev klorid i voda za injekcije. BIMERVAX sadrži kalij, natrij i polisorbat (pogledajte dio 2).

Kako BIMERVAX izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je homogena bijela emulzija za injekciju.

Višedozna bočica

5 ml emulzije nalazi se u bočici s gumenim čepom i plastičnim *flip-off* zatvaračem.

Jedna višedozna bočica sadrži 10 doza od 0,5 ml.

Veličina pakiranja: 10 višedoznih bočica.

Jednodozna bočica

0,5 ml emulzije nalazi se u bočici s gumenim čepom i plastičnim *flip-off* zatvaračem.

Jedna jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,5 ml.

Veličina pakiranja: 5, 10 ili 20 jednodoznih bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Hipra Human Health, S.L.U.
Avda. la Selva, 135
17170 Amer (Girona)
ŠPANJOLSKA

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu

Skenirajte QR kod mobilnim uređajem da biste dobili uputu o lijeku na različitim jezicima.

Uključiti QR kod

Ili posjetite URL: www.hipracovidvaccine.com

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Cjepivo BIMERVAX primijenite intramuskularno, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje i primjenu

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovim cjepivom treba rukovati zdravstveni radnik uz primjenu aseptičnih tehnika kako bi se osigurala sterilnost svake doze.

Priprema za primjenu

- Cjepivo se isporučuje spremno za primjenu.
- Neotvoreno cjepivo mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C i čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Neposredno prije primjene izvadite bočicu cjepiva iz vanjskog pakiranja.
- Nakon prvog probijanja čepa višedozne bočice, zabilježite datum i vrijeme kada je cjepivo potrebno baciti (6 sati nakon prvog probijanja) na označeno područje naljepnice bočice.

Pregledajte bočicu

- Lagano vrtite bočicu prije izvlačenja doze, a također između izvlačenja svake doze ako koristite višedoznu bočicu. Nemojte tresti.
- Svaka bočica sadrži bijelu i homogenu emulziju.
- Prije primjene vizualno provjerite cjepivo kako biste isključili prisutnost vidljivih stranih čestica i/ili promjene boje. Nemojte primijeniti cjepivo ako je bilo što od toga prisutno.

Primijenite cjepivo

- Svaka bočica sadrži suvišak višedozne emulzije kako bi se osiguralo izvlačenje najviše deset (10) doza (višedozna bočica) ili 1 doze (jednodozna bočica) od 0,5 ml. Bacite preostalo cjepivo u jednoznoj bočici ili u višedoznoj bočici nakon što izvučete 10 doza.
- Svaka doza od 0,5 ml izvlači se sterilnom iglom u sterilnu štrcaljku kako bi se primijenila intramuskularnom injekcijom, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.
- Nakon što se cjepivo uvuče u štrcaljku, ono je stabilno do najmanje 6 sati u hladnjaku ili na sobnoj temperaturi (< 25 ºC).
- Ne miješajte cjepivo u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.
- Nemojte skupljati preostali suvišak cjepiva iz više bočica.

Odlaganje

- Nakon prvog probijanja čepa višedozne bočice, otvorenu višedoznu bočicu čuvajte na temperaturi između 2 °C i 8 °C do 6 sati. Bacite cjepivo ako se ne upotrijebi unutar 6 sati nakon prvog probijanja čepa višedozne bočice.
- Bacite preostalo cjepivo u jednoznoj bočici ili u višedoznoj bočici nakon što izvučete 10 doza.

Zbrinjavanje

- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

BIMERVAX XBB.1.16 emulzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)
damlekovatein

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi o lijeku. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je BIMERVAX XBB.1.16 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite BIMERVAX XBB.1.16
3. Kako se daje BIMERVAX XBB.1.16
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati BIMERVAX XBB.1.16
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je BIMERVAX XBB.1.16 i za što se koristi

BIMERVAX XBB.1.16 je cjepivo koje se koristi za sprječavanje bolesti COVID-19 koju uzrokuje virus SARS-CoV-2.

BIMERVAX XBB.1.16 daje se osobama u dobi od 12 godina i starijima.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) da proizvodi specifična protutijela koja djeluju protiv virusa, pružajući zaštitu od bolesti COVID-19. Niti jedan sastojak ovog cjepiva ne može prouzrokovati bolest COVID-19.

2. Što morate znati prije nego primite BIMERVAX XBB.1.16

BIMERVAX XBB.1.16 se ne smije davati
- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite BIMERVAX XBB.1.16:
- ako ste ikada imali tešku, za život opasnu alergijsku reakciju nakon injekcije bilo kojeg cjepiva;
- ako ste se ikada onesvijestili nakon bilo koje injekcije iglom;
- ako imate visoku temperaturu (iznad 38 °C) ili tešku infekciju. Međutim, možete se cijepiti ako imate blago povišenu temperaturu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade;
- ako imate problema s krvarenjem, lako dobivate modrice ili uzimate lijek za sprječavanje krvnih ugrušaka (antikoagulantni lijek);
- ako Vaš imunosni sustav ne djeluje na odgovarajući način (imunodeficijencija) ili uzimate lijekove koji slabe imunosni sustav (kao što su visoke doze kortikosteroida, imunosupresivi ili lijekovi protiv raka).

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo BIMERVAX XBB.1.16.

Kao i kod svakog cjepiva, BIMERVAX XBB.1.16 možda neće u potpunosti zaštititi sve one koji ga primaju i nije poznato koliko dugo ćete biti zaštićeni.

Djeca
BIMERVAX XBB.1.16 se ne preporučuje djeci mlađoj od 12 godina. Trenutačno nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva BIMERVAX XBB.1.16 u djece mlađe od 12 godina.

Drugi lijekovi i BIMERVAX XBB.1.16
Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove ili cjepiva.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovo cjepivo.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neke od nuspojava cjepiva BIMERVAX XBB.1.16 navedene u dijelu 4 (Moguće nuspojave) mogu privremeno smanjiti Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pričekajte da se učinci cjepiva povuku prije nego počnete voziti ili raditi sa strojevima.

BIMERVAX XBB.1.16 sadrži natrij, kalij i polisorbat
Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi od 0,5 ml, tj. zanemarive količine kalija.

Ovo cjepivo sadrži 1,18 mg polisorbata 80 u jednoj dozi. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako se daje BIMERVAX XBB.1.16

Osobe u dobi od 12 godina i starije
Cjepivo BIMERVAX XBB.1.16 primit ćete u obliku injekcije od 0,5 ml u mišić nadlaktice.

Preporučuje se da primite BIMERVAX XBB.1.16 kao jednu dozu najmanje 6 mjeseci nakon prethodne doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Nakon injekcije, liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra će Vas promatrati tijekom približno 15 minuta zbog moguće pojave znakova alergijske reakcije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva BIMERVAX XBB.1.16, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Imunokompromitirane osobe
Ako Vaš imunosni sustav ne radi ispravno, dodatne doze mogu se primijeniti u skladu sa službenim preporukama.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Većina nuspojava javlja se unutar 3 dana od primanja cjepiva i nestaje unutar nekoliko dana od pojave. Ako simptomi potraju, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Potražite hitnu liječničku pomoć ako primijetite simptome teške alergijske reakcije ubrzo nakon cijepljenja. Takvi simptomi mogu uključivati:
- nesvjesticu ili ošamućenost
- promjene u otkucajima srca
- nedostatak zraka
- piskanje
- oticanje usana, lica ili grla
- oticanje ispod kože koje svrbi (koprivnjača) ili osip
- mučninu ili povraćanje
- bol u trbuhu.

Kod primjene cjepiva BIMERVAX XBB.1.16 mogu se javiti sljedeće nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- glavobolja
- bol na mjestu primjene injekcije
- izrazit umor
- bol u mišićima

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- crvenilo, oticanje ili osjetljivost na mjestu primjene injekcije
- mučnina ili povraćanje
- proljev
- vrućica
- povećani limfni čvorovi
- bol ispod pazuha

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- zimica ili osjećaj vrućice
- omaglica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- bol u zglobovima
- osjećaj slabosti ili nedostatka energije
- pospanost
- svrbež kože
- opće loše osjećanje

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- hladan znoj
- neobičan osjećaj na koži, poput osjećaja trnaca ili mravinjanja (parestezija)
- smanjen osjet, posebno na koži (hipoestezija)
- bol u trbuhu
- bol pri gutanju
- alergijske reakcije poput koprivnjače, osipa ili svrbeža
- modrica na mjestu primjene injekcije
- preosjetljivost na mjestu primjene injekcije

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka, na temelju jednog slučaja tijekom kliničkih ispitivanja)
- upala vanjske ovojnice srca (perikarditis), koja može dovesti do gubitka daha, lupanja srca ili boli u prsnom košu

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V i navedite broj serije /Lot, ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog cjepiva.

5. Kako čuvati BIMERVAX XBB.1.16

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra odgovorni su za čuvanje ovog cjepiva i pravilno zbrinjavanje neiskorištenog cjepiva. Sljedeće informacije o čuvanju, roku valjanosti, primjeni i rukovanju te zbrinjavanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ne koristite ovo cjepivo nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Informacije o rukovanju opisane su u dijelu namijenjenom zdravstvenim radnicima na kraju ove upute o lijeku.

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što BIMERVAX XBB.1.16 sadrži

- Jedna doza (0,5 ml) sadrži 40 mikrograma damlekovateina i adjuvans SQBA.

- Damlekovatein je rekombinantni fuzijski homodimer domene za vezanje na receptor (engl. *receptor binding domain*, RBD) proteina šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2 (sojevi omikron XBB.1.16 – XBB.1.16) proizveden tehnologijom rekombinantne DNA.

- SQBA je uključen u ovo cjepivo kao adjuvans kako bi se ubrzali i poboljšali zaštitni učinci cjepiva. SQBA po dozi od 0,5 ml sadrži: skvalen (9,75 mg), polisorbat 80 (1,18 mg), sorbitantrioleat (1,18 mg), natrijev citrat (0,66 mg), citratnu kiselinu (0,04 mg) i vodu za injekcije.

- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su: natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, kalijev klorid i voda za injekcije. BIMERVAX XBB.1.16 sadrži kalij, natrij i polisorbat (pogledajte dio 2.).

Kako BIMERVAX XBB.1.16 izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je homogena bijela emulzija za injekciju.

0,5 ml emulzije nalazi se u bočici s gumenim čepom i plastičnim *flip-off* zatvaračem.

Jedna jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,5 ml.

Veličina pakiranja: 5, 10 ili 20 jednodoznih bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Hipra Human Health, S.L.U.
Avda. la Selva, 135
17170 Amer (Girona)
ŠPANJOLSKA

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu

Skenirajte QR kod mobilnim uređajem da biste dobili uputu o lijeku na različitim jezicima.

Uključiti QR kod

Ili posjetite URL: www.hipracovidvaccine.com

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Cjepivo BIMERVAX XBB.1.16 primijenite intramuskularno, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje i primjenu

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovim cjepivom treba rukovati zdravstveni radnik uz primjenu aseptičnih tehnika kako bi se osigurala sterilnost svake doze.

Priprema za primjenu
- Cjepivo se isporučuje spremno za primjenu.
- Neotvoreno cjepivo mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Neposredno prije primjene izvadite bočicu cjepiva iz vanjskog pakiranja.

Pregledajte bočicu
- Lagano vrtite bočicu prije izvlačenja doze. Nemojte tresti.
- Svaka bočica sadrži bijelu i homogenu emulziju.
- Prije primjene vizualno provjerite cjepivo kako biste isključili prisutnost vidljivih stranih čestica i/ili promjene boje. Nemojte primijeniti cjepivo ako je bilo što od toga prisutno.

Primijenite cjepivo

- Bočica sadrži suvišak kako bi se osiguralo izvlačenje jedne doze od 0,5 ml. Bacite preostalo cjepivo u bočici.
- Jedna doza od 0,5 ml izvlači se sterilnom iglom u sterilnu štrcaljku kako bi se primijenila intramuskularnom injekcijom, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.
- Ne miješajte cjepivo u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.
- Nemojte skupljati preostali suvišak cjepiva iz više bočica.

Zbrinjavanje

- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

BIMERVAX LP.8.1 emulzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)
merakovatein

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi o lijeku. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je BIMERVAX LP.8.1 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite BIMERVAX LP.8.1
3. Kako se daje BIMERVAX LP.8.1
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati BIMERVAX LP.8.1
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je BIMERVAX LP.8.1 i za što se koristi

BIMERVAX LP.8.1 je cjepivo koje se koristi za sprječavanje bolesti COVID-19 koju uzrokuje virus SARS-CoV-2.

BIMERVAX LP.8.1 daje se osobama u dobi od 12 godina i starijima.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) da proizvodi specifična protutijela koja djeluju protiv virusa, pružajući zaštitu od bolesti COVID-19. Niti jedan sastojak ovog cjepiva ne može prouzrokovati bolest COVID-19.

2. Što morate znati prije nego primite BIMERVAX LP.8.1

BIMERVAX LP.8.1 se ne smije davati
- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite BIMERVAX LP.8.1:
- ako ste ikada imali tešku, za život opasnu alergijsku reakciju nakon injekcije bilo kojeg cjepiva;
- ako ste se ikada onesvijestili nakon bilo koje injekcije iglom;
- ako imate visoku temperaturu (iznad 38 °C) ili tešku infekciju. Međutim, možete se cijepiti ako imate blago povišenu temperaturu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade;
- ako imate problema s krvarenjem, lako dobivate modrice ili uzimate lijek za sprječavanje krvnih ugrušaka (antikoagulantni lijek);
- ako Vaš imunosni sustav ne djeluje na odgovarajući način (imunodeficijencija) ili uzimate lijekove koji slabe imunosni sustav (kao što su visoke doze kortikosteroida, imunosupresivi ili lijekovi protiv raka).

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo BIMERVAX LP.8.1.

Kao i kod svakog cjepiva, BIMERVAX LP.8.1 možda neće u potpunosti zaštititi sve one koji ga primaju i nije poznato koliko dugo ćete biti zaštićeni.

Djeca
BIMERVAX LP.8.1 se ne preporučuje djeci mlađoj od 12 godina. Trenutačno nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva BIMERVAX LP.8.1 u djece mlađe od 12 godina.

Drugi lijekovi i BIMERVAX LP.8.1
Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove ili cjepiva.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovo cjepivo.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neke od nuspojava cjepiva BIMERVAX LP.8.1 navedene u dijelu 4 (Moguće nuspojave) mogu privremeno smanjiti Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pričekajte da se učinci cjepiva povuku prije nego počnete voziti ili raditi sa strojevima.

BIMERVAX LP.8.1 sadrži natrij, kalij i polisorbat
Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi od 0,5 ml, tj. zanemarive količine kalija.

Ovo cjepivo sadrži 1,18 mg polisorbata 80 u jednoj dozi. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako se daje BIMERVAX LP.8.1

Osobe u dobi od 12 godina i starije
Cjepivo BIMERVAX LP.8.1 primit ćete u obliku injekcije od 0,5 ml u mišić nadlaktice.

Preporučuje se da primite BIMERVAX LP.8.1 kao jednu dozu najmanje 6 mjeseci nakon prethodne doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Nakon injekcije, liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra će Vas promatrati tijekom približno 15 minuta zbog moguće pojave znakova alergijske reakcije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva BIMERVAX LP.8.1, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Imunokompromitirane osobe
Ako Vaš imunosni sustav ne radi ispravno, dodatne doze mogu se primijeniti u skladu sa službenim preporukama.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Većina nuspojava javlja se unutar 3 dana od primanja cjepiva i nestaje unutar nekoliko dana od pojave. Ako simptomi potraju, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Potražite hitnu liječničku pomoć ako primijetite simptome teške alergijske reakcije ubrzo nakon cijepljenja. Takvi simptomi mogu uključivati:
- nesvjesticu ili ošamućenost
- promjene u otkucajima srca
- nedostatak zraka
- piskanje
- oticanje usana, lica ili grla
- oticanje ispod kože koje svrbi (koprivnjača) ili osip
- mučninu ili povraćanje
- bol u trbuhu.

Kod primjene cjepiva BIMERVAX LP.8.1 mogu se javiti sljedeće nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- glavobolja
- bol na mjestu primjene injekcije
- izrazit umor
- bol u mišićima

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- crvenilo, oticanje ili osjetljivost na mjestu primjene injekcije
- mučnina ili povraćanje
- proljev
- vrućica
- povećani limfni čvorovi
- bol ispod pazuha

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- zimica ili osjećaj vrućice
- omaglica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- bol u zglobovima
- osjećaj slabosti ili nedostatka energije
- pospanost
- svrbež kože
- opće loše osjećanje

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- hladan znoj
- neobičan osjećaj na koži, poput osjećaja trnaca ili mravinjanja (parestezija)
- smanjen osjet, posebno na koži (hipoestezija)
- bol u trbuhu
- bol pri gutanju
- alergijske reakcije poput koprivnjače, osipa ili svrbeža
- modrica na mjestu primjene injekcije
- preosjetljivost na mjestu primjene injekcije

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka, na temelju jednog slučaja tijekom kliničkih ispitivanja)
- upala vanjske ovojnice srca (perikarditis), koja može dovesti do gubitka daha, lupanja srca ili boli u prsnom košu

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V i navedite broj serije / Lot, ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog cjepiva.

5. Kako čuvati BIMERVAX LP.8.1

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra odgovorni su za čuvanje ovog cjepiva i pravilno zbrinjavanje neiskorištenog cjepiva. Sljedeće informacije o čuvanju, roku valjanosti, primjeni i rukovanju te zbrinjavanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ne koristite ovo cjepivo nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Prije primjene, cjepivo se može izvaditi iz hladnjaka jedanput tijekom razdoblja od najviše 24 sata na temperaturi do 25 °C.

Informacije o rukovanju opisane su u dijelu namijenjenom zdravstvenim radnicima na kraju ove upute o lijeku.

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što BIMERVAX LP.8.1 sadrži

- Jedna doza (0,5 ml) sadrži 40 mikrograma merakovateina i adjuvans SQBA.
- Merakovatein je rekombinantni fuzijski homodimer domene za vezanje na receptor (engl. *receptor binding domain,* RBD) proteina šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2 (sojevi omikron LP.8.1 – LP.8.1) proizveden tehnologijom rekombinantne DNA.
- SQBA je uključen u ovo cjepivo kao adjuvans kako bi se ubrzali i poboljšali zaštitni učinci cjepiva. SQBA po dozi od 0,5 ml sadrži: skvalen (9,75 mg), polisorbat 80 (1,18 mg), sorbitantrioleat (1,18 mg), natrijev citrat (0,66 mg), citratnu kiselinu (0,04 mg) i vodu za injekcije.
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su: natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, kalijev klorid i voda za injekcije. BIMERVAX LP.8.1 sadrži kalij, natrij i polisorbat (pogledajte dio 2).

Kako BIMERVAX LP.8.1 izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je homogena bijela emulzija za injekciju.

0,5 ml emulzije nalazi se u bočici s gumenim čepom i plastičnim *flip-off* zatvaračem.

Jedna jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,5 ml.

Veličina pakiranja: 1, 10 ili 20 jednodoznih bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Hipra Human Health, S.L.U.
Avda. la Selva, 135
17170 Amer (Girona)
ŠPANJOLSKA

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu

Skenirajte QR kod mobilnim uređajem da biste dobili uputu o lijeku na različitim jezicima.

Uključiti QR kod

Ili posjetite URL: www.hipracovidvaccine.com

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Cjepivo BIMERVAX LP.8.1 primijenite intramuskularno, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje i primjenu

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovim cjepivom treba rukovati zdravstveni radnik uz primjenu aseptičnih tehnika kako bi se osigurala sterilnost svake doze.

Priprema za primjenu
- Cjepivo se isporučuje spremno za primjenu.
- Neotvoreno cjepivo mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Neposredno prije primjene izvadite bočicu cjepiva iz vanjskog pakiranja.

Pregledajte bočicu
- Lagano vrtite bočicu prije izvlačenja doze. Nemojte tresti.
- Svaka bočica sadrži bijelu i homogenu emulziju.

- Prije primjene vizualno provjerite cjepivo kako biste isključili prisutnost vidljivih stranih čestica i/ili promjene boje. Nemojte primijeniti cjepivo ako je bilo što od toga prisutno.

Primijenite cjepivo
- Bočica sadrži suvišak kako bi se osiguralo izvlačenje jedne doze od 0,5 ml. Bacite preostalo cjepivo u bočici.
- Jedna doza od 0,5 ml izvlači se sterilnom iglom u sterilnu štrcaljku kako bi se primijenila intramuskularnom injekcijom, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.
- Ne miješajte cjepivo u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.
- Nemojte skupljati preostali suvišak cjepiva iz više bočica.

Zbrinjavanje
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

BIMERVAX LP.8.1 emulzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)
merakovatein

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi o lijeku. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je BIMERVAX LP.8.1 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite BIMERVAX LP.8.1
3. Kako se daje BIMERVAX LP.8.1
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati BIMERVAX LP.8.1
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je BIMERVAX LP.8.1 i za što se koristi

BIMERVAX LP.8.1 je cjepivo koje se koristi za sprječavanje bolesti COVID-19 koju uzrokuje virus SARS-CoV-2.

BIMERVAX LP.8.1 daje se osobama u dobi od 12 godina i starijima.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) da proizvodi specifična protutijela koja djeluju protiv virusa, pružajući zaštitu od bolesti COVID-19. Niti jedan sastojak ovog cjepiva ne može prouzrokovati bolest COVID-19.

2. Što morate znati prije nego primite BIMERVAX LP.8.1

BIMERVAX LP.8.1 se ne smije davati
- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite BIMERVAX LP.8.1:
- ako ste ikada imali tešku, za život opasnu alergijsku reakciju nakon injekcije bilo kojeg cjepiva;
- ako ste se ikada onesvijestili nakon bilo koje injekcije iglom;
- ako imate visoku temperaturu (iznad 38 °C) ili tešku infekciju. Međutim, možete se cijepiti ako imate blago povišenu temperaturu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade;
- ako imate problema s krvarenjem, lako dobivate modrice ili uzimate lijek za sprječavanje krvnih ugrušaka (antikoagulantni lijek);
- ako Vaš imunosni sustav ne djeluje na odgovarajući način (imunodeficijencija) ili uzimate lijekove koji slabe imunosni sustav (kao što su visoke doze kortikosteroida, imunosupresivi ili lijekovi protiv raka).

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo BIMERVAX LP.8.1.

Kao i kod svakog cjepiva, BIMERVAX LP.8.1 možda neće u potpunosti zaštititi sve one koji ga primaju i nije poznato koliko dugo ćete biti zaštićeni.

Djeca
BIMERVAX LP.8.1 se ne preporučuje djeci mlađoj od 12 godina. Trenutačno nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva BIMERVAX LP.8.1 u djece mlađe od 12 godina.

Drugi lijekovi i BIMERVAX LP.8.1
Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove ili cjepiva.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovo cjepivo.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neke od nuspojava cjepiva BIMERVAX LP.8.1 navedene u dijelu 4 (Moguće nuspojave) mogu privremeno smanjiti Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pričekajte da se učinci cjepiva povuku prije nego počnete voziti ili raditi sa strojevima.

BIMERVAX LP.8.1 sadrži natrij, kalij i polisorbat
Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi od 0,5 ml, tj. zanemarive količine kalija.

Ovo cjepivo sadrži 1,18 mg polisorbata 80 u jednoj dozi. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako se daje BIMERVAX LP.8.1

Osobe u dobi od 12 godina i starije
Cjepivo BIMERVAX LP.8.1 primit ćete u obliku injekcije od 0,5 ml u mišić nadlaktice.

Preporučuje se da primite BIMERVAX LP.8.1 kao jednu dozu najmanje 6 mjeseci nakon prethodne doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Nakon injekcije, liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra će Vas promatrati tijekom približno 15 minuta zbog moguće pojave znakova alergijske reakcije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva BIMERVAX LP.8.1, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Imunokompromitirane osobe
Ako Vaš imunosni sustav ne radi ispravno, dodatne doze mogu se primijeniti u skladu sa službenim preporukama.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Većina nuspojava javlja se unutar 3 dana od primanja cjepiva i nestaje unutar nekoliko dana od pojave. Ako simptomi potraju, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Potražite hitnu liječničku pomoć ako primijetite simptome teške alergijske reakcije ubrzo nakon cijepljenja. Takvi simptomi mogu uključivati:
- nesvjesticu ili ošamućenost
- promjene u otkucajima srca
- nedostatak zraka
- piskanje
- oticanje usana, lica ili grla
- oticanje ispod kože koje svrbi (koprivnjača) ili osip
- mučninu ili povraćanje
- bol u trbuhu.

Kod primjene cjepiva BIMERVAX LP.8.1 mogu se javiti sljedeće nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- glavobolja
- bol na mjestu primjene injekcije
- izrazit umor
- bol u mišićima

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- crvenilo, oticanje ili osjetljivost na mjestu primjene injekcije
- mučnina ili povraćanje
- proljev
- vrućica
- povećani limfni čvorovi
- bol ispod pazuha

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- zimica ili osjećaj vrućice
- omaglica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- bol u zglobovima
- osjećaj slabosti ili nedostatka energije
- pospanost
- svrbež kože
- opće loše osjećanje

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- hladan znoj
- neobičan osjećaj na koži, poput osjećaja trnaca ili mravinjanja (parestezija)
- smanjen osjet, posebno na koži (hipoestezija)
- bol u trbuhu
- bol pri gutanju
- alergijske reakcije poput koprivnjače, osipa ili svrbeža
- modrica na mjestu primjene injekcije
- preosjetljivost na mjestu primjene injekcije

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka, na temelju jednog slučaja tijekom kliničkih ispitivanja)
- upala vanjske ovojnice srca (perikarditis), koja može dovesti do gubitka daha, lupanja srca ili boli u prsnom košu

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V i navedite broj serije / Lot, ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog cjepiva.

5. Kako čuvati BIMERVAX LP.8.1

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra odgovorni su za čuvanje ovog cjepiva i pravilno zbrinjavanje neiskorištenog cjepiva. Sljedeće informacije o čuvanju, roku valjanosti, primjeni i rukovanju te zbrinjavanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ne koristite ovo cjepivo nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Lijek čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Prije primjene, cjepivo se može izvaditi iz hladnjaka jedanput tijekom razdoblja od najviše 24 sata na temperaturi do 25 °C.

Informacije o rukovanju opisane su u dijelu namijenjenom zdravstvenim radnicima na kraju ove upute o lijeku.

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što BIMERVAX LP.8.1 sadrži

- Jedna doza (0,5 ml) sadrži 40 mikrograma merakovateina i adjuvans SQBA.
- Merakovatein je rekombinantni fuzijski homodimer domene za vezanje na receptor (engl. *receptor binding domain,* RBD) proteina šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2 (sojevi omikron LP.8.1 – LP.8.1) proizveden tehnologijom rekombinantne DNA.
- SQBA je uključen u ovo cjepivo kao adjuvans kako bi se ubrzali i poboljšali zaštitni učinci cjepiva. SQBA po dozi od 0,5 ml sadrži: skvalen (9,75 mg), polisorbat 80 (1,18 mg), sorbitantrioleat (1,18 mg), natrijev citrat (0,66 mg), citratnu kiselinu (0,04 mg) i vodu za injekcije.
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su: natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, kalijev klorid i voda za injekcije. BIMERVAX LP.8.1 sadrži kalij, natrij i polisorbat (pogledajte dio 2).

Kako BIMERVAX LP.8.1 izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je homogena bijela emulzija za injekciju.

0,5 ml emulzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (klorobutilna guma) i ugrađenim zatvaračem vrha (poliizoprenska guma) bez igle.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži jednu dozu od 0,5 ml.

Veličina pakiranja: 1 ili 10 napunjenih štrcaljki.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Hipra Human Health, S.L.U.
Avda. la Selva, 135
17170 Amer (Girona)
ŠPANJOLSKA

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu

Skenirajte QR kod mobilnim uređajem da biste dobili uputu o lijeku na različitim jezicima.

Uključiti QR kod

Ili posjetite URL: www.hipracovidvaccine.com

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Cjepivo BIMERVAX LP.8.1 primijenite intramuskularno, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje i primjenu

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovim cjepivom treba rukovati zdravstveni radnik uz primjenu aseptičnih tehnika kako bi se osigurala sterilnost svake doze.

Priprema za primjenu
- Cjepivo se isporučuje spremno za primjenu.
- Neotvoreno cjepivo mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Neposredno prije primjene izvadite napunjenu štrcaljku iz vanjskog pakiranja.

Pregledajte napunjenu štrcaljku
- Lagano vrtite napunjenu štrcaljku. Nemojte tresti.
- Prije primjene, provjerite nepropusnost sustava zatvaranja.

- Svaka napunjena štrcaljka sadrži bijelu i homogenu emulziju.
- Prije primjene vizualno provjerite cjepivo kako biste isključili prisutnost vidljivih stranih čestica i/ili promjene boje. Nemojte primijeniti cjepivo ako je bilo što od toga prisutno.
- Nemojte primijeniti cjepivo ako je napunjena štrcaljka oštećena.

Primijenite cjepivo
- Igle nisu uključene u pakiranja napunjenih štrcaljki.
- Koristite sterilnu iglu odgovarajućeg promjera za intramuskularnu injekciju.
- Sa zatvaračem vrha u uspravnom položaju, skinite zatvarač vrha okretanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu dok se ne otpusti. Skinite zatvarač sporim ravnomjernim pokretom. Nemojte ga povlačiti dok ga okrećete.
- Pričvrstite iglu okretanjem u smjeru kazaljke na satu dok se igla ne pričvrsti na štrcaljku.
- Skinite zatvarač s igle kada budete spremni za primjenu.
- Primijenite cijelu dozu intramuskularno.

Zbrinjavanje
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

BIMERVAX XFG.1.1 emulzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi o lijeku. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je BIMERVAX XFG.1.1 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite BIMERVAX XFG.1.1
3. Kako se daje BIMERVAX XFG.1.1
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati BIMERVAX XFG.1.1
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je BIMERVAX XFG.1.1 i za što se koristi

BIMERVAX XFG.1.1 je cjepivo koje se koristi za sprječavanje bolesti COVID-19 koju uzrokuje virus SARS-CoV-2.

BIMERVAX XFG.1.1 daje se osobama u dobi od 12 godina i starijima.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) da proizvodi specifična protutijela koja djeluju protiv virusa, pružajući zaštitu od bolesti COVID-19. Niti jedan sastojak ovog cjepiva ne može prouzrokovati bolest COVID-19.

2. Što morate znati prije nego primite BIMERVAX XFG.1.1

BIMERVAX XFG.1.1 se ne smije davati
- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite BIMERVAX XFG.1.1:
- ako ste ikada imali tešku, za život opasnu alergijsku reakciju nakon injekcije bilo kojeg cjepiva;
- ako ste se ikada onesvijestili nakon bilo koje injekcije iglom;
- ako imate visoku temperaturu (iznad 38 °C) ili tešku infekciju. Međutim, možete se cijepiti ako imate blago povišenu temperaturu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade;
- ako imate problema s krvarenjem, lako dobivate modrice ili uzimate lijek za sprječavanje krvnih ugrušaka (antikoagulantni lijek);
- ako Vaš imunosni sustav ne djeluje na odgovarajući način (imunodeficijencija) ili uzimate lijekove koji slabe imunosni sustav (kao što su visoke doze kortikosteroida, imunosupresivi ili lijekovi protiv raka).

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo BIMERVAX XFG.1.1.

Kao i kod svakog cjepiva, BIMERVAX XFG.1.1 možda neće u potpunosti zaštititi sve one koji ga primaju i nije poznato koliko dugo ćete biti zaštićeni.

Djeca
BIMERVAX XFG.1.1 se ne preporučuje djeci mlađoj od 12 godina. Trenutačno nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva BIMERVAX XFG.1.1 u djece mlađe od 12 godina.

Drugi lijekovi i BIMERVAX XFG.1.1
Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove ili cjepiva.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovo cjepivo.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neke od nuspojava cjepiva BIMERVAX XFG.1.1 navedene u dijelu 4 (Moguće nuspojave) mogu privremeno smanjiti Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pričekajte da se učinci cjepiva povuku prije nego počnete voziti ili raditi sa strojevima.

BIMERVAX XFG.1.1 sadrži natrij, kalij i polisorbat
Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi od 0,5 ml, tj. zanemarive količine kalija.

Ovo cjepivo sadrži 1,18 mg polisorbata 80 u jednoj dozi. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako se daje BIMERVAX XFG.1.1

Osobe u dobi od 12 godina i starije
Cjepivo BIMERVAX XFG.1.1 primit ćete u obliku injekcije od 0,5 ml u mišić nadlaktice.

Preporučuje se da primite BIMERVAX XFG.1.1 kao jednu dozu najmanje 6 mjeseci nakon prethodne doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Nakon injekcije, liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra će Vas promatrati tijekom približno 15 minuta zbog moguće pojave znakova alergijske reakcije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva BIMERVAX XFG.1.1, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Imunokompromitirane osobe
Ako Vaš imunosni sustav ne radi ispravno, dodatne doze mogu se primijeniti u skladu sa službenim preporukama.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Većina nuspojava javlja se unutar 3 dana od primanja cjepiva i nestaje unutar nekoliko dana od pojave. Ako simptomi potraju, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Potražite hitnu liječničku pomoć ako primijetite simptome teške alergijske reakcije ubrzo nakon cijepljenja. Takvi simptomi mogu uključivati:
- nesvjesticu ili ošamućenost
- promjene u otkucajima srca
- nedostatak zraka
- piskanje
- oticanje usana, lica ili grla
- oticanje ispod kože koje svrbi (koprivnjača) ili osip
- mučninu ili povraćanje
- bol u trbuhu.

Kod primjene cjepiva BIMERVAX XFG.1.1 mogu se javiti sljedeće nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- glavobolja
- bol na mjestu primjene injekcije
- izrazit umor
- bol u mišićima

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- crvenilo, oticanje ili osjetljivost na mjestu primjene injekcije
- mučnina ili povraćanje
- proljev
- vrućica
- povećani limfni čvorovi
- bol ispod pazuha

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- zimica ili osjećaj vrućice
- omaglica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- bol u zglobovima
- osjećaj slabosti ili nedostatka energije
- pospanost
- svrbež kože
- opće loše osjećanje

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- hladan znoj
- neobičan osjećaj na koži, poput osjećaja trnaca ili mravinjanja (parestezija)
- smanjen osjet, posebno na koži (hipoestezija)
- bol u trbuhu
- bol pri gutanju
- alergijske reakcije poput koprivnjače, osipa ili svrbeža
- modrica na mjestu primjene injekcije
- preosjetljivost na mjestu primjene injekcije

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka, na temelju jednog slučaja tijekom kliničkih ispitivanja)
- upala vanjske ovojnice srca (perikarditis), koja može dovesti do gubitka daha, lupanja srca ili boli u prsnom košu

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V i navedite broj serije / Lot, ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog cjepiva.

5. Kako čuvati BIMERVAX XFG.1.1

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra odgovorni su za čuvanje ovog cjepiva i pravilno zbrinjavanje neiskorištenog cjepiva. Sljedeće informacije o čuvanju, roku valjanosti, primjeni i rukovanju te zbrinjavanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ne koristite ovo cjepivo nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Prije primjene, cjepivo se može izvaditi iz hladnjaka jedanput tijekom razdoblja od najviše 24 sata na temperaturi do 25 °C.

Informacije o rukovanju opisane su u dijelu namijenjenom zdravstvenim radnicima na kraju ove upute o lijeku.

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što BIMERVAX XFG.1.1 sadrži

- Jedna doza (0,5 ml) sadrži 40 mikrograma rekombinantnog fuzijskog homodimera domene za vezanje na receptor (engl. *receptor binding domain,* RBD) proteina šiljka virusa SARS-CoV-2* (omikron XFG.1.1 – XFG.1.1) i adjuvans SQBA.

*Proizveden tehnologijom rekombinantne DNA.

- SQBA je uključen u ovo cjepivo kao adjuvans kako bi se ubrzali i poboljšali zaštitni učinci cjepiva. SQBA po dozi od 0,5 ml sadrži: skvalen (9,75 mg), polisorbat 80 (1,18 mg), sorbitantrioleat (1,18 mg), natrijev citrat (0,66 mg), citratnu kiselinu (0,04 mg) i vodu za injekcije.

- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su: natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, kalijev klorid i voda za injekcije. BIMERVAX XFG.1.1 sadrži kalij, natrij i polisorbat (pogledajte dio 2).

Kako BIMERVAX XFG.1.1 izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je homogena bijela emulzija za injekciju.

0,5 ml emulzije nalazi se u bočici s gumenim čepom i plastičnim *flip-off* zatvaračem.

Jedna jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,5 ml.

Veličina pakiranja: 1, 10 ili 20 jednodoznih bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Hipra Human Health, S.L.U.
Avda. la Selva, 135
17170 Amer (Girona)
ŠPANJOLSKA

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu

Skenirajte QR kod mobilnim uređajem da biste dobili uputu o lijeku na različitim jezicima.

Uključiti QR kod

Ili posjetite URL: www.hipracovidvaccine.com

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Cjepivo BIMERVAX XFG.1.1 primijenite intramuskularno, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje i primjenu

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovim cjepivom treba rukovati zdravstveni radnik uz primjenu aseptičnih tehnika kako bi se osigurala sterilnost svake doze.

Priprema za primjenu
- Cjepivo se isporučuje spremno za primjenu.
- Neotvoreno cjepivo mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Neposredno prije primjene izvadite bočicu cjepiva iz vanjskog pakiranja.

Pregledajte bočicu
- Lagano vrtite bočicu prije izvlačenja doze. Nemojte tresti.
- Svaka bočica sadrži bijelu i homogenu emulziju.

- Prije primjene vizualno provjerite cjepivo kako biste isključili prisutnost vidljivih stranih čestica i/ili promjene boje. Nemojte primijeniti cjepivo ako je bilo što od toga prisutno.

Primijenite cjepivo
- Bočica sadrži suvišak kako bi se osiguralo izvlačenje jedne doze od 0,5 ml. Bacite preostalo cjepivo u bočici.
- Jedna doza od 0,5 ml izvlači se sterilnom iglom u sterilnu štrcaljku kako bi se primijenila intramuskularnom injekcijom, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.
- Ne miješajte cjepivo u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.
- Nemojte skupljati preostali suvišak cjepiva iz više bočica.

Zbrinjavanje
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

BIMERVAX XFG.1.1 emulzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi o lijeku. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je BIMERVAX XFG.1.1 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite BIMERVAX XFG.1.1
3. Kako se daje BIMERVAX XFG.1.1
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati BIMERVAX XFG.1.1
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je BIMERVAX XFG.1.1 i za što se koristi

BIMERVAX XFG.1.1 je cjepivo koje se koristi za sprječavanje bolesti COVID-19 koju uzrokuje virus SARS-CoV-2.

BIMERVAX XFG.1.1 daje se osobama u dobi od 12 godina i starijima.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) da proizvodi specifična protutijela koja djeluju protiv virusa, pružajući zaštitu od bolesti COVID-19. Niti jedan sastojak ovog cjepiva ne može prouzrokovati bolest COVID-19.

2. Što morate znati prije nego primite BIMERVAX XFG.1.1

BIMERVAX XFG.1.1 se ne smije davati
- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite BIMERVAX XFG.1.1:
- ako ste ikada imali tešku, za život opasnu alergijsku reakciju nakon injekcije bilo kojeg cjepiva;
- ako ste se ikada onesvijestili nakon bilo koje injekcije iglom;
- ako imate visoku temperaturu (iznad 38 °C) ili tešku infekciju. Međutim, možete se cijepiti ako imate blago povišenu temperaturu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade;
- ako imate problema s krvarenjem, lako dobivate modrice ili uzimate lijek za sprječavanje krvnih ugrušaka (antikoagulantni lijek);
- ako Vaš imunosni sustav ne djeluje na odgovarajući način (imunodeficijencija) ili uzimate lijekove koji slabe imunosni sustav (kao što su visoke doze kortikosteroida, imunosupresivi ili lijekovi protiv raka).

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo BIMERVAX XFG.1.1.

Kao i kod svakog cjepiva, BIMERVAX XFG.1.1 možda neće u potpunosti zaštititi sve one koji ga primaju i nije poznato koliko dugo ćete biti zaštićeni.

Djeca
BIMERVAX XFG.1.1 se ne preporučuje djeci mlađoj od 12 godina. Trenutačno nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva BIMERVAX XFG.1.1 u djece mlađe od 12 godina.

Drugi lijekovi i BIMERVAX XFG.1.1
Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove ili cjepiva.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovo cjepivo.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neke od nuspojava cjepiva BIMERVAX XFG.1.1 navedene u dijelu 4 (Moguće nuspojave) mogu privremeno smanjiti Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pričekajte da se učinci cjepiva povuku prije nego počnete voziti ili raditi sa strojevima.

BIMERVAX XFG.1.1 sadrži natrij, kalij i polisorbat
Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi od 0,5 ml, tj. zanemarive količine kalija.

Ovo cjepivo sadrži 1,18 mg polisorbata 80 u jednoj dozi. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako se daje BIMERVAX XFG.1.1

Osobe u dobi od 12 godina i starije
Cjepivo BIMERVAX XFG.1.1 primit ćete u obliku injekcije od 0,5 ml u mišić nadlaktice.

Preporučuje se da primite BIMERVAX XFG.1.1 kao jednu dozu najmanje 6 mjeseci nakon prethodne doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Nakon injekcije, liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra će Vas promatrati tijekom približno 15 minuta zbog moguće pojave znakova alergijske reakcije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva BIMERVAX XFG.1.1, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Imunokompromitirane osobe
Ako Vaš imunosni sustav ne radi ispravno, dodatne doze mogu se primijeniti u skladu sa službenim preporukama.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Većina nuspojava javlja se unutar 3 dana od primanja cjepiva i nestaje unutar nekoliko dana od pojave. Ako simptomi potraju, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Potražite hitnu liječničku pomoć ako primijetite simptome teške alergijske reakcije ubrzo nakon cijepljenja. Takvi simptomi mogu uključivati:
- nesvjesticu ili ošamućenost
- promjene u otkucajima srca
- nedostatak zraka
- piskanje
- oticanje usana, lica ili grla
- oticanje ispod kože koje svrbi (koprivnjača) ili osip
- mučninu ili povraćanje
- bol u trbuhu.

Kod primjene cjepiva BIMERVAX XFG.1.1 mogu se javiti sljedeće nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- glavobolja
- bol na mjestu primjene injekcije
- izrazit umor
- bol u mišićima

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- crvenilo, oticanje ili osjetljivost na mjestu primjene injekcije
- mučnina ili povraćanje
- proljev
- vrućica
- povećani limfni čvorovi
- bol ispod pazuha

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- zimica ili osjećaj vrućice
- omaglica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- bol u zglobovima
- osjećaj slabosti ili nedostatka energije
- pospanost
- svrbež kože
- opće loše osjećanje

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- hladan znoj
- neobičan osjećaj na koži, poput osjećaja trnaca ili mravinjanja (parestezija)
- smanjen osjet, posebno na koži (hipoestezija)
- bol u trbuhu
- bol pri gutanju
- alergijske reakcije poput koprivnjače, osipa ili svrbeža
- modrica na mjestu primjene injekcije
- preosjetljivost na mjestu primjene injekcije

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka, na temelju jednog slučaja tijekom kliničkih ispitivanja)
- upala vanjske ovojnice srca (perikarditis), koja može dovesti do gubitka daha, lupanja srca ili boli u prsnom košu

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V i navedite broj serije / Lot, ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog cjepiva.

5. Kako čuvati BIMERVAX XFG.1.1

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra odgovorni su za čuvanje ovog cjepiva i pravilno zbrinjavanje neiskorištenog cjepiva. Sljedeće informacije o čuvanju, roku valjanosti, primjeni i rukovanju te zbrinjavanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ne koristite ovo cjepivo nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Lijek čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Prije primjene, cjepivo se može izvaditi iz hladnjaka jedanput tijekom razdoblja od najviše 24 sata na temperaturi do 25 °C.

Informacije o rukovanju opisane su u dijelu namijenjenom zdravstvenim radnicima na kraju ove upute o lijeku.

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što BIMERVAX XFG.1.1 sadrži

- Jedna doza (0,5 ml) sadrži 40 mikrograma rekombinantnog fuzijskog homodimera domene za vezanje na receptor (engl. *receptor binding domain,* RBD) proteina šiljka virusa SARS-CoV-2* (omikron XFG.1.1 – XFG.1.1) i adjuvans SQBA.

*Proizveden tehnologijom rekombinantne DNA.

- SQBA je uključen u ovo cjepivo kao adjuvans kako bi se ubrzali i poboljšali zaštitni učinci cjepiva. SQBA po dozi od 0,5 ml sadrži: skvalen (9,75 mg), polisorbat 80 (1,18 mg), sorbitantrioleat (1,18 mg), natrijev citrat (0,66 mg), citratnu kiselinu (0,04 mg) i vodu za injekcije.

- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su: natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, kalijev klorid i voda za injekcije. BIMERVAX XFG.1.1 sadrži kalij, natrij i polisorbat (pogledajte dio 2).

Kako BIMERVAX XFG.1.1 izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je homogena bijela emulzija za injekciju.

0,5 ml emulzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (klorobutilna guma) i ugrađenim zatvaračem vrha (poliizoprenska guma) bez igle.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži jednu dozu od 0,5 ml.

Veličina pakiranja: 1 ili 10 napunjenih štrcaljki.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Hipra Human Health, S.L.U.
Avda. la Selva, 135
17170 Amer (Girona)
ŠPANJOLSKA

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu

Skenirajte QR kod mobilnim uređajem da biste dobili uputu o lijeku na različitim jezicima.

Uključiti QR kod

Ili posjetite URL: www.hipracovidvaccine.com

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Cjepivo BIMERVAX XFG.1.1 primijenite intramuskularno, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje i primjenu

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovim cjepivom treba rukovati zdravstveni radnik uz primjenu aseptičnih tehnika kako bi se osigurala sterilnost svake doze.

Priprema za primjenu
- Cjepivo se isporučuje spremno za primjenu.
- Neotvoreno cjepivo mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Neposredno prije primjene izvadite napunjenu štrcaljku iz vanjskog pakiranja.

Pregledajte napunjenu štrcaljku
- Lagano vrtite napunjenu štrcaljku. Nemojte tresti.

- Prije primjene, provjerite nepropusnost sustava zatvaranja.
- Svaka napunjena štrcaljka sadrži bijelu i homogenu emulziju.
- Prije primjene vizualno provjerite cjepivo kako biste isključili prisutnost vidljivih stranih čestica i/ili promjene boje. Nemojte primijeniti cjepivo ako je bilo što od toga prisutno.
- Nemojte primijeniti cjepivo ako je napunjena štrcaljka oštećena.

Primijenite cjepivo
- Igle nisu uključene u pakiranja napunjenih štrcaljki.
- Koristite sterilnu iglu odgovarajućeg promjera za intramuskularnu injekciju.
- Sa zatvaračem vrha u uspravnom položaju, skinite zatvarač vrha okretanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu dok se ne otpusti. Skinite zatvarač sporim ravnomjernim pokretom. Nemojte ga povlačiti dok ga okrećete.
- Pričvrstite iglu okretanjem u smjeru kazaljke na satu dok se igla ne pričvrsti na štrcaljku.
- Skinite zatvarač s igle kada budete spremni za primjenu.
- Primijenite cijelu dozu intramuskularno.

Zbrinjavanje
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.