

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino multidose contenente 10 dosi da 0,5 mL.

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BIMERVAX è indicato come dose di richiamo per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19 in soggetti di età pari o superiore a 16 anni dopo che abbiano precedentemente ricevuto un vaccino anti-COVID-19 a mRNA (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di età pari o superiore a 16 anni

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

Popolazione anziana

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di BIMERVAX nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 16 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

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

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Ipersensibilità e anafilassi

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

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

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

Reazioni correlate all'ansia

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

Malattia concomitante

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

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

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

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia e la sicurezza del vaccino non sono state valutate nei soggetti immunocompromessi, compresi quelli che ricevono una terapia immunosoppressiva. L'efficacia di BIMERVAX potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

Durata della protezione

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

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

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

Eccipienti

Potassio

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

Sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

Non è noto se BIMERVAX sia escreto nel latte materno.

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni segnalate dopo una dose di richiamo con BIMERVAX in individui che hanno ricevuto una serie primaria con vaccino anti-COVID-19 a mRNA sono state dolore in sede di iniezione (82,2%), cefalea (30,2%), stanchezza (30,9%) e mialgia (20,2%). La durata mediana delle reazioni avverse locali e sistemiche è stata di 1-3 giorni. La maggior parte delle reazioni avverse si è manifestata entro 3 giorni dalla vaccinazione ed è stata di severità da lieve a moderata.

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

Le reazioni avverse più comuni segnalate sono state dolore in sede di iniezione (63,2%), cefalea (19,4%) e stanchezza (19,8%). La durata mediana delle reazioni avverse locali e sistemiche è stata di 1-3 giorni. La maggior parte delle reazioni avverse si è manifestata entro 3 giorni dalla vaccinazione ed è stata di severità da lieve a moderata.

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa sui dati di sicurezza ad interim aggregati generati in due studi di fase 2b e di fase 3 che hanno arruolato un totale di 3 192 soggetti di età pari o superiore a 16 anni, a cui è stata somministrata una dose di richiamo di BIMERVAX almeno 3 mesi dopo un precedente vaccino anti-COVID-19. La durata mediana del follow-up di sicurezza è stata di 5 mesi per l'84% dei soggetti e di 7,5 mesi per il 16% dei soggetti.

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

Tabella 1: Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici su BIMERVAX in soggetti di età pari o superiore a 16 anni

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

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

^a Questo termine includeva anche gli eventi segnalati come linfadenite

^b Questo termine includeva anche gli eventi segnalati come dolore addominale alto e basso

^c Sulla base di un singolo evento durante gli studi clinici

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Il profilo di sicurezza osservato nei soggetti che hanno ricevuto una dose di richiamo con BIMERVAX dopo una precedente dose di richiamo con vaccini BIMERVAX o anti-COVID-19 a mRNA era coerente con il profilo di sicurezza noto del vaccino. Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza nei soggetti che hanno ricevuto una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini Covid-19, codice ATC: J07BN

Meccanismo d'azione

BIMERVAX è un vaccino a base di proteine ricombinanti il cui principio attivo (antigene) è l'eterodimero di fusione del dominio legante il recettore (RBD) della proteina spike (S) ricombinante del virus SARS-CoV-2 (ceppi B.1.351-B.1.1.7). Dopo la somministrazione, viene generata una risposta immunitaria, a livello sia umorale che cellulare, contro l'antigene RBD di SARS-CoV-2. Gli anticorpi neutralizzanti contro il dominio RBD di SARS-CoV-2 impediscono il legame di RBD al suo target cellulare ACE2, bloccando così la fusione di membrana e l'infezione virale. Inoltre, BIMERVAX induce una risposta immunitaria delle cellule T antigene-specifiche, che può contribuire alla protezione contro COVID-19.

Efficacia

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

Immunogenicità

L'immunogenicità di BIMERVAX è stata valutata in una sperimentazione clinica cardine multicentrica di fase 2b (Studio HIPRA-HH-2) e in una sperimentazione clinica multicentrica di fase 3 (Studio HIPRA-HH-5).

Studio HIPRA-HH-2

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

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

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

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

	BIMERVAX N=504		Vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) N=247		Vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) / BIMERVAX
	GMT	IC al 95%	GMT	IC al 95%	Rapporto GMT; (IC al 95%)
14 giorni dopo il richiamo					
Ceppo D614G	1 953,89	1 667,17; 2 289,93	3 336,54	2 778,56; 4 006,57	1,71 (1,45; 2,02)

Beta	4 278,92	3 673,99; 4 983,46	2 659,02	2 213,05; 3 194,86	0,62 (0,52; 0,75)
Delta	1 466,65	1 250,52; 1 720,14	1 490,42	1 238,77; 1 793,19	1,02 (0,86; 1,21)
Omicron BA.1	2 042,36	1 775,91; 2 348,79	1 217,90	1 023,84; 1 448,75	0,60 (0,50; 0,72)
28 giorni dopo il richiamo					
Ceppo D614G	2 230,95	1 903,29; 2 615,01	2 958,40	2 465,00; 3 550,55	1,33 (1,12; 1,56)
Beta	3 774,87	3 240,63; 4 397,18	2 467,06	2 054,58; 2 962,35	0,65 (0,54; 0,79)
Delta	1 711,24	1 458,85; 2 007,29	1 515,79	1 260,56; 1 822,71	0,89 (0,75; 1,05)
Omicron BA.1	1 515,40	1 317,43; 1 743,13	996,73	838,49; 1 184,83	0,66 (0,55; 0,79)
98 giorni dopo il richiamo ((N: BIMERVAX: 78; N: tozinameran: 42 come da sottogruppo del protocollo)					
Ceppo D614G	1 193,35	921,24; 1 545,85	1 048,32	750,90; 1 463,54	0,88 (0,60; 1,29)
Beta	2 051,21	1 571,51; 2 677,34	1 179,68	831,77; 1 673,11	0,58 (0,38; 0,87)
Delta	2 089,64	1 609,52; 2 712,99	1 093,64	780,28; 1 532,87	0,52 (0,35; 0,77)
Omicron BA.1	658,87	506,16; 857,66	395,69	279,04; 561,10	0,60 (0,40; 0,91)
182 giorni dopo il richiamo					
Ceppo D614G	1 205,49	1 028,22; 1 413,33	751,64	626,02; 902,46	0,62 (0,53; 0,74)
Beta	2 569,17	2 204,98; 2 993,52	1 786,38	1 487,00; 2 146,03	0,70 (0,58; 0,84)
Delta	2 303,74	1 963,44; 2 703,03	1 257,77	1 045,54; 1 513,07	0,55 (0,46; 0,65)
Omicron BA.1	882,92	767,34; 1 015,91	668,32	561,92; 794,85	0,76 (0,63; 0,91)

N: numero di partecipanti nella popolazione da protocollo

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

La non inferiorità di BIMERVAX al vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) è stabilita se il limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC) bilaterale al 95% del rapporto GMT vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran)/BIMERVAX è < 1,4.

La superiorità di BIMERVAX al vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) è stabilita se il limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95% del rapporto GMT vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran)/BIMERVAX è < 1,0.

L'immunogenicità di una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX è stata valutata su un totale di 288 soggetti di età pari o superiore a 18 anni. I soggetti avevano precedentemente completato una serie di 2 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA tozinameran e una dose di BIMERVAX (Coorte 1) o 3 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA tozinameran (Coorte 2) e hanno ricevuto una dose di richiamo aggiuntiva con BIMERVAX tra 6 e 12 mesi dopo la dose precedente. Di questi, 190 soggetti sono stati analizzati nella popolazione di efficacia (81 soggetti nella Coorte 1 e 109 soggetti nella Coorte 2). L'età mediana era di 49 anni (intervallo: 20-82 anni), con intervalli di età simili in entrambe le Coorti, inclusi l'11,5% di soggetti di età pari o superiore a 65 anni.

L'immunogenicità di una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX si basava su una valutazione dei titoli medi geometrici (*Geometric Mean Titres*, GMT) degli anticorpi neutralizzanti, misurata con un saggio di neutralizzazione mediante pseudovirioni (*Pseudovirion-Based Neutralisation Assay*, PBNA) contro le varianti Beta, Delta, Omicron BA.1 e Omicron BA.4/5. Il rapporto GMT è il risultato tra i valori GMT (ID₅₀) di 3 dosi del vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran)/una dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX somministrata dopo 3 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) o somministrata dopo 2 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (tozinameran) e una dose di BIMERVAX. La superiorità della dose di richiamo aggiuntiva di BIMERVAX è stabilita se il limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC) bilaterale al 95% del rapporto GMT è < 1. La superiorità è stabilita per tutte le varianti (vedere Tabella 3, colonna Rapporto GMT).

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

	Coorte 1 2 dosi COVID-19 mRNA+2 dosi di BIMERVAX			Coorte 2 3 dosi COVID-19 mRNA+1 dose di BIMERVAX		
	Giorno 14 dopo la dose 3 GMT (IC al 95%) N=38	Giorno 14 dopo la dose 4 GMT (IC al 95%) N=81	Rapporto GMT (IC al 95%)	Giorno 14 dopo la dose 3 GMT (IC al 95%) N=38	Giorno 14 dopo la dose 4 GMT (IC al 95%) N=109	Rapporto GMT (IC al 95%)
Beta	2550,5 (1671,3; 3892,2)	5731,8 (4065,7; 8080,5)	0,44 (0,29; 0,69)	2941,7 (1970,1; 4392,3)	6576,7 (4689,3; 9241,5)	0,45 (0,31; 0,65)
Delta	1633,9 (1013,8; 2633,6)	5145,5 (3367,2; 7863,0)	0,32 (0,21; 0,48)	1698,0 (1113,8; 2588,7)	4244,7 (2994,3; 6017,2)	0,40 (0,27; 0,58)
Omicron BA.1	1598,2 (912,9; 2797,9)	3497,3 (2129,1; 5744,8)	0,46 (0,28; 0,74)	1931,7 (1132,9; 3293,6)	4241,5 (2664,6; 6751,5)	0,46 (0,29; 0,70)
Omicron BA.4/5	1099,6 (707,7; 1708,4)	2949,8 (2115,8; 4112,7)	0,37 (0,23; 0,61)	1345,2 (835,4; 2166,3)	2622,4 (1719,3; 4000,1)	0,51 (0,34; 0,78)

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

HIPRA-HH-5

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

La relazione ad interim include i dati di un totale di 2 646 soggetti vaccinati con BIMERVAX come dose di richiamo in soggetti sani (di almeno 16 anni di età) precedentemente vaccinati con diversi vaccini anti-COVID-19 (vaccini anti-COVID-19 a mRNA: tozinameran ed elasmomeran, e vaccini anti-COVID-19 a vettore adenovirale (vaccino anti-COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante]) e vaccino anti-COVID-19 (Ad26.COVS2-S [ricombinante])). Di questi, 230 soggetti (8%) sono stati inclusi nella popolazione di immunogenicità. Nell'analisi di immunogenicità, la popolazione del gruppo del vaccino Comirnaty/Comirnaty era costituita da tutti i soggetti di età compresa tra 16 e 17 anni.

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

L'immunogenicità è stata misurata con saggio di neutralizzazione mediante pseudovirioni (*pseudovirion-based neutralisation assay*, PBNA) contro il ceppo SARS-CoV-2 (D614G) e contro Beta, Delta e Omicron BA.1. I dati su GMT (titolo della media geometrica: ID₅₀) al basale (prima della somministrazione della dose di richiamo) e al Giorno 14 (2 settimane dopo la somministrazione della dose di richiamo) sono descritti nella tabella di seguito.

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

	Ciclo primario di immunizzazione con mRNA (tozinameran) 16-17 anni N=11		Ciclo primario di immunizzazione con adenovirus (ChAd=x1-S ricombinante) ≥ 18 anni N=40		Ciclo primario di immunizzazione con mRNA (elasomeran) ≥ 18 anni N=171	
	Pre-richiamo					
	GMT	IC al 95%	GMT	IC al 95%	GMT	IC al 95%
Ceppo D614G	720,10	356,96; 1 452,64	288,58	194,56; 428,02	657,49	499,52; 865,43
Beta	471,68	208,39; 1 067,60	539,49	345,97; 841,26	497,77	376,98; 657,26
Delta	803,84	376,27; 1 717,26	283,75	182,43; 441,35	914,68	657,97; 1 271,55
Omicron BA.1	257,99	99,98; 665,71	159,34	94,02; 270,05	221,62	155,51; 315,84
	14 giorni dopo il richiamo					
Ceppo D614G	4 753,65	2 356,45; 9 589,48	2 298,81	1 549,89; 3 409,63	4 437,27	3 371,158; 5 840,55
Beta	8 820,74	3 897,14; 19 964,72	5 009,47	3 212,53; 7 811,54	6 857,95	5 193,76; 9 055,38
Delta	7 564,79	3 541,05; 16 160,76	2 600,31	1 671,78; 4 044,56	5 811,47	4 180,44; 8 078,87
Omicron BA.1	5 757,43	2 231,25; 14 856,19	1 847,41	1 090,05; 3 131,00	4 379,81	3 073,24; 6 241,85

N: numero di partecipanti con dati disponibili per l'endpoint di pertinenza
 Abbreviazioni: GMT = media geometrica del titolo; IC: intervalli di confidenza

Popolazione anziana

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Genotossicità e cancerogenicità

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

Tossicità riproduttiva

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Per l'adiuvante: vedere il paragrafo 2

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

21 mesi a 2 °C - 8 °C.

Flaconcino perforato

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

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C–8 °C).
Non congelare.

Tenere i flaconcini nella scatola esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Ogni flaconcino contiene 10 dosi da 0,5 mL.

Confezione: 10 flaconcini multidose.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

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

Preparazione per l'uso

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

Ispezione del flaconcino

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

Somministrazione del vaccino

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

Conservazione dopo la prima perforazione con ago

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

Eliminazione

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

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/22/1709/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 marzo 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

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

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

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

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

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

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

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

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

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco