

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BIMERVAX LP.8.1 Emulsion zur Injektion
BIMERVAX LP.8.1 Emulsion zur Injektion in einer Fertigspritze
COVID-19-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dies ist eine Einzeldosis-Durchstechflasche oder eine Fertigspritze, die 1 Dosis von 0,5 ml enthält.

Eine Dosis (0,5 ml) enthält 40 Mikrogramm meracovatein adjuvantiert mit SQBA.

Meracovatein ist ein rekombinantes Spike (S)-Protein-Rezeptor-Bindungsdomänen (RBD)-Fusionshomodimer des SARS-CoV-2-Virus (Variante Omikron LP.8.1 – LP.8.1), das durch rekombinante DNA-Technologie unter Verwendung eines Plasmid-Expressionsvektors in einer CHO-Zelllinie hergestellt wird.

SQBA-Adjuvans mit den folgenden Komponenten in jeder 0,5-ml-Dosis: Squalen (9,75 mg), Polysorbat 80 (1,18 mg), Sorbitantriöleat (1,18 mg), Natriumcitrat (0,66 mg), Zitronensäure (0,04 mg) und Wasser für Injektionszwecke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Emulsion zur Injektion (Injektion)
Weiße, homogene Emulsion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

BIMERVAX LP.8.1 wird angewendet bei Personen ab 12 Jahren für die aktive Immunisierung zur Vorbeugung von durch SARS-CoV-2 verursachter COVID-19-Krankheit.

Dieser Impfstoff soll gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Personen ab 12 Jahren

Eine intramuskuläre Einzeldosis (0,5 ml) von BIMERVAX LP.8.1 sollte unabhängig vom vorherigen COVID-19-Impfstatus verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Personen, die zuvor mit einem COVID-19-Impfstoff geimpft wurden, sollte BIMERVAX LP.8.1 mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis eines COVID-19-Impfstoffs verabreicht werden.

Immungeschwächte Personen

Zusätzliche Dosen können Personen verabreicht werden, die gemäß den offiziellen Empfehlungen schwer immungeschwächt sind, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Ältere Personen

Bei älteren Personen im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BIMERVAX LP.8.1 bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

BIMERVAX LP.8.1 ist ausschließlich zur intramuskulären Verabreichung, vorzugsweise in den Deltamuskel des Oberarms, vorgesehen.

Dieser Impfstoff darf nicht intravaskulär, subkutan oder intradermal verabreicht werden.

Der Impfstoff darf nicht mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden.

Für Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung des Impfstoffs, siehe Abschnitt 4.4.

Für Anweisungen zur Handhabung und zur Beseitigung des Impfstoffs, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit und Anaphylaxie

Im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen wurden Fälle von Anaphylaxie berichtet. Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Verabreichung des Impfstoffs muss stets eine geeignete medizinische Behandlung und Überwachung unmittelbar verfügbar sein.

Nach der Impfung wird eine engmaschige Beobachtung von mindestens 15 Minuten empfohlen.

Personen, bei denen nach einer vorherigen Dosis BIMERVAX eine Anaphylaxie aufgetreten ist, dürfen keine weitere Dosis des Impfstoffs erhalten.

Angstbedingte Reaktionen

Angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagaler Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingter Reaktionen, können im Zusammenhang mit der Impfung als psychogene Reaktion auf die Injektion mit einer Nadel auftreten. Es ist wichtig, Vorkehrungen zu treffen, um Verletzungen durch Ohnmacht zu vermeiden.

Gleichzeitige Erkrankung

Die Impfung muss bei Personen mit akuter schwerer fieberhafter Erkrankung oder akuter Infektion verschoben werden. Das Vorliegen einer leichten Infektion und/oder eines leichten Fiebers sollte die Impfung nicht verzögern.

Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen

Wie bei anderen intramuskulären Injektionen soll der Impfstoff bei Personen, die eine Antikoagulationstherapie erhalten, oder Personen mit Thrombozytopenie oder Blutgerinnungsstörungen (wie Hämophilie) mit Vorsicht verabreicht werden, da bei diesen Personen nach einer intramuskulären Gabe Blutungen oder Blutergüsse auftreten können.

Immungeschwächte Personen

Es liegen nur begrenzte Daten zur Immunogenität und Sicherheit des Impfstoffs bei der Verabreichung an immungeschwächte Personen, einschließlich solcher, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, vor (siehe Abschnitt 5.1). Die Wirksamkeit von BIMERVAX LP.8.1 kann bei immungeschwächten Personen geringer sein.

Dauer des Impfschutzes

Die Dauer des Schutzes durch den Impfstoff ist nicht bekannt, da sie noch in laufenden klinischen Studien ermittelt wird.

Einschränkungen der Impfstoffwirksamkeit

Wie bei allen Impfstoffen schützt die Impfung mit BIMERVAX LP.8.1 möglicherweise nicht alle geimpften Personen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Kalium

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 1,18 mg Polysorbat 80 in jeder Dosis. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Verabreichung von BIMERVAX LP.8.1 mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von BIMERVAX LP.8.1 bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche

Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Die Verabreichung von BIMERVAX LP.8.1 während der Schwangerschaft sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der mögliche Nutzen die potenziellen Risiken für Mutter und Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob BIMERVAX LP.8.1 in die Muttermilch übergeht.

Es wird angenommen, dass BIMERVAX LP.8.1 keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber BIMERVAX LP.8.1 vernachlässigbar ist.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

BIMERVAX LP.8.1 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der in Abschnitt 4.8 genannten Wirkungen können jedoch vorübergehend die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

BIMERVAX (Originalstämme, Heterodimer B.1.351 und B.1.1.7)

Personen ab 18 Jahren

Die häufigsten Nebenwirkungen, die nach einer Booster-Dosis BIMERVAX bei erwachsenen Personen gemeldet wurden, die eine Grundimmunisierung mit mRNA COVID-19-Impfstoff erhielten, waren Schmerzen an der Injektionsstelle (82,9 %), Kopfschmerzen (30,9 %), Müdigkeit (31,1 %) und Myalgie (20,7 %). Die mediane Dauer der lokalen und systemischen Nebenwirkungen betrug 1 bis 3 Tage. Die meisten unerwünschten Wirkungen traten innerhalb von 3 Tagen nach der Impfung auf und waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die nach einer zusätzlichen Auffrischungsdosis von BIMERVAX als vierte Dosis gemeldet wurden, waren Schmerzen an der Injektionsstelle (79,9 %), Kopfschmerzen (25,0 %) und Müdigkeit (25,0 %). Die mediane Dauer der lokalen und systemischen Nebenwirkungen betrug 1 bis 3 Tage. Die meisten unerwünschten Wirkungen traten innerhalb von 3 Tagen nach der Impfung auf und waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt.

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren

Die häufigsten Nebenwirkungen, die nach einer Booster-Dosis BIMERVAX bei Jugendlichen gemeldet wurden, waren Schmerzen an der Injektionsstelle (77,5 %), Kopfschmerzen (28,3 %), Müdigkeit (29,3 %) und Unwohlsein (22,5 %). Die mediane Dauer der lokalen und systemischen Nebenwirkungen betrug 1 bis 3 Tage. Die meisten Nebenwirkungen traten innerhalb von 2 Tagen nach der Impfung auf und waren leicht bis mittelschwer.

BIMERVAX XBB.1.16 (Omikron-XBB.1.16-adaptiertes BIMERVAX)

Die Sicherheit von BIMERVAX XBB.1.16 wird aus den Sicherheitsdaten des BIMERVAX-Impfstoffs (ursprüngliche Heterodimer-B.1.351- und -B.1.1.7-Stämme) und den Sicherheitsdaten aus der klinischen Studie des angepassten BIMERVAX XBB.1.16-Impfstoffs abgeleitet.

Das Gesamtsicherheitsprofil für die Auffrischimpfung mit BIMERVAX XBB.1.16 war vergleichbar dem nach der Auffrischimpfung mit BIMERVAX (ursprüngliche Heterodimer-B.1.351- und -B.1.1.7-Stämme) beobachteten. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle (68,11 %), Kopfschmerzen (23,42 %), Ermüdung/Fatigue (19,60 %) und Myalgie (13,62 %). Die meisten Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer. Für die Auffrischungsdosis BIMERVAX XBB.1.16 wurden keine neuen Nebenwirkungen festgestellt.

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

Die Sicherheit von BIMERVAX LP.8.1 wird aus den Sicherheitsdaten des BIMERVAX-Impfstoffs (Original, Heterodimer B.1.351 und B.1.1.7-Stämme) und des Omicron XBB.1.16-adaptierten BIMERVAX-Impfstoffs abgeleitet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das unten dargestellte Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Sicherheitsdaten aus einer klinischen Phase-IIb-Studie und einer klinischen Phase-III-Studie mit insgesamt 3156 Personen ab 18 Jahren, die mindestens 3 Monate nach einer vorherigen COVID-19-Impfung eine Booster-Dosis von BIMERVAX erhielten. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung zur Sicherheit betrug 12 Monate für 99,4 % der Teilnehmer und 6 Monate für 0,6 % der Teilnehmer.

Die Sicherheit einer weiteren Booster-Dosis BIMERVAX als vierte Dosis wurde bei 288 Personen ab 18 Jahren überprüft, die entweder 3 Dosen mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 (Tozinameran) oder 2 Dosen mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 (Tozinameran) und 1 Dosis BIMERVAX erhalten hatten und denen eine weitere Booster-Dosis BIMERVAX innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach der dritten vorangegangenen Dosis verabreicht wurde.

Die Sicherheit einer Booster-Dosis BIMERVAX bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren basiert auf Sicherheitsdaten aus der klinischen Phase-III-Studie und der laufenden klinischen Phase-IIb-Studie. Insgesamt 276 Teilnehmer mit und ohne Vorgeschichte einer SARS-CoV-2-Infektion erhielten eine Booster-Dosis BIMERVAX mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis der Grundimmunisierung.

Die Sicherheit einer Auffrischimpfung mit BIMERVAX XBB.1.16 wurde in einer laufenden klinischen Studie der Phase IIb/III bei Personen ab 18 Jahren untersucht, die mindestens 6 Monate vor Erhalt einer Auffrischimpfung mit BIMERVAX XBB.1.16 mit einem mRNA-Impfstoff vollständig gegen COVID-19 geimpft worden waren. Aus dieser Studie liegen Sicherheitsdaten von 602 Personen vor, die eine Auffrischungsdosis BIMERVAX XBB.1.16 erhielten. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 6 Monate.

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien beobachtet wurden, sind unten entsprechend den folgenden Häufigkeitskategorien aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen in klinischen Studien mit BIMERVAX bei Personen ab 12 Jahren

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphadenopathie ^a			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz		Schwindelgefühl Somnolenz	Parästhesie Hypoästhesie	
Herzerkrankungen					Perikarditis ^c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö Erbrechen Übelkeit		Schmerzhaftes Schlucken Bauchschmerzen ^b	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Pruritus	Urtikaria Kalter Schweiß Ausschlag Erythem	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie		Arthralgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle Ermüdung/Fatigue	Schwellung an der Injektionsstelle Erythem an der Injektionsstelle Verhärtung an der Injektionsstelle Fieber Schmerzen in der Achselgegend	Asthenie Schüttelfrost Unwohlsein Jucken an der Injektionsstelle	Blauer Fleck an der Injektionsstelle Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle	

^a Dieser Begriff umfasste auch Ereignisse, die als Lymphadenitis gemeldet wurden.

^b Dieser Begriff umfasste auch Ereignisse, die als Schmerzen im Ober- und Unterbauch berichtet wurden.

^c Basierend auf einem einzigen Ereignis während der klinischen Studien

Kinder und Jugendliche

Verhärtung an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Schmerzen in der Achselgegend und Arthralgie traten bei Jugendlichen häufiger auf als bei Erwachsenen, wobei die Häufigkeitskategorie bei Jugendlichen sehr häufig war.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen und die Chargenbezeichnung (Ch.-B./Lot) anzugeben, sofern zum Zeitpunkt der Meldung bekannt..

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung wird eine Überwachung der Vitalfunktionen und eine mögliche Symptombehandlung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, COVID-19-Impfstoffe ATC-Code: J07BN04

Wirkmechanismus

BIMERVAX ist ein rekombinanter Proteinimpfstoff, dessen Wirkstoff (Antigen) das Rezeptor-Bindungsdomänen (RBD)- Fusionsdimers des rekombinanten Spike(S)-Proteins von SARS-CoV-2 Virus ist. Nach der Verabreichung wird eine Immunantwort sowohl auf humoraler als auch auf zellulärer Ebene gegen das SARS-CoV-2-RBD-Antigen erzeugt. Neutralisierende Antikörper gegen die RBD-Domäne von SARS-CoV-2 verhindern die Bindung von RBD an ihr zelluläres Ziel ACE2 und blockieren so die Membranfusion und Virusinfektion. Darüber hinaus induziert BIMERVAX eine antigenspezifische T-Zell-Immunantwort, die zum Schutz gegen COVID-19 beitragen kann.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von BIMERVAX und BIMERVAX XBB.1.16 wurde durch Immunbridging der Immunantwort auf einen zugelassenen COVID-19-Impfstoff abgeleitet, für den die Wirksamkeit nachgewiesen ist. Die Wirksamkeit von BIMERVAX LP.8.1 wird aus den Immunogenitätsdaten früherer BIMERVAX-Impfstoffe abgeleitet.

Immunogenität

BIMERVAX XBB.1.16 (Omikron-XBB.1.16-adaptiertes BIMERVAX)

Die Immunogenität von Damlecovatein wurde in der klinischen Studie HIPRA-HH-14 untersucht, einer doppelblinden, randomisierten, aktiv kontrollierten, multizentrischen, klinischen Nichtunterlegenheitsstudie der Phase IIb/III zur Beurteilung der Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität einer Auffrischimpfung mit Damlecovatein im Vergleich zu einem adaptierten COVID-19-mRNA-Impfstoff (Raxtozinameran) bei Erwachsenen, die mindestens 6 Monate vor der Aufnahme in die Studie vollständig mit einem mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 geimpft worden waren.

Diese klinische Studie der Phase IIb/III schloss Personen aus, die schwanger waren, Personen, die abwehrgeschwächt waren oder innerhalb der letzten 90 Tage Immunsuppressiva erhalten hatten, Personen, die bereits einen angepassten Omikron-XBB-Impfstoff erhalten hatten, sowie Personen, bei denen in den letzten 6 Monaten eine COVID-19-Infektion diagnostiziert worden war. Außerdem musste vor der Studie ein Mindestintervall von 3 Monaten nach dem Erhalt einer Immuntherapie (monoklonale Antikörper, Plasma) verstrichen sein.

Zum Stichtag der Zwischenauswertung waren insgesamt 800 Personen geimpft worden. Insgesamt wurden 599 Teilnehmer in die Immunogenitätsanalyse aufgenommen (406 mit Damlecovatein Geimpfte und 193 mit dem COVID-19-mRNA-Impfstoff (Raxtozinameran) Geimpfte). Die Teilnehmer wurden vor der Randomisierung nach Altersgruppe und Anzahl der zuvor erhaltenen Dosen (3 oder ≥ 4 Dosen) stratifiziert. Das mediane Alter betrug 45 Jahre (Spanne: 18 bis 88 Jahre), mit vergleichbaren Altersspannen in beiden Impfarmen, darunter 13,6 % und 11,7 % Studienteilnehmer ab 60 Jahren in der Damlecovatein - bzw. der COVID-19-mRNA-Impfstoff-Gruppe (Raxtozinameran). Die meisten Teilnehmer hatten entweder 3 (66,9 %) oder 4 (33,0 %) vorherige Dosen des mRNA-COVID-19-Impfstoffs erhalten.

Die Immunogenität einer Auffrischungsdosis von Damlecovatein basierte auf einer Beurteilung der geometrischen Mittelwerte der Titer (GMT) neutralisierender Antikörper, gemessen anhand eines Pseudovirion-basierten Neutralisationstests (PBNA), gegen SARS-CoV-2 Omikron XBB.1.16 (primärer Endpunkt der Wirksamkeit) und Omikron XBB.1.5 sowie der bindenden Antikörper bei Baseline und an Tag 14. Das GMT-Verhältnis ergibt sich aus den GMT-Werten (ID_{50}) des COVID-19-mRNA-Impfstoffs (Raxtozinameran)/ Damlecovatein. Die Nichtunterlegenheit von Damlecovatein gegenüber dem COVID-19-mRNA-Impfstoff (Raxtozinameran) gilt als erwiesen, wenn die Obergrenze des 2-seitigen 95%-Konfidenzintervalls des GMT-Verhältnisses unter 1,5 liegt. Die Überlegenheit von Damlecovatein gegenüber dem COVID-19-mRNA-Impfstoff (Raxtozinameran) gilt als erwiesen, wenn die Obergrenze des 2-seitigen 95%-Konfidenzintervalls des GMT-

Verhältnisses $< 1,0$ ist (siehe Tabelle 2, Spalte GMT-Verhältnis). Die Überlegenheit von Damlecovatein wurde für alle getesteten Varianten nachgewiesen.

Tabelle 2: GMT-Verhältnis nach Auffrischimpfung mit BIMERVAX XBB.1.16 (Damlecovatein) bzw. COVID-19-mRNA-Impfstoff (Raxtozinameran) mit Neutralisierungstitern (PBNA) gegen SARS-CoV-2 Omikron XBB.1.16 und XBB.1.5 bei Baseline und an Tag 14 nach der Auffrischimpfung

	BIMERVAX XBB.1.16 (Damlecovatein) N=406		COVID-19 mRNA-Impfstoff (Raxtozinameran) N=193		COVID-19 mRNA-Impfstoff (Raxtozinameran) / BIMERVAX XBB.1.16
	GMT	95% KI	GMT	95% KI	GMT Ratio; (95% KI)
Baseline					
Omikron XBB.1.16	152,46	134,72 - 172,54	161,57	136,40 - 191,37	1,06 (0,87 - 1,29)
Omikron XBB.1.5	151,93	134,89 - 171,13	167,89	142,04 - 198,44	1,11 (0,90 - 1,35)
Tag 14 nach der Booster-Dosis					
Omikron XBB.1.16	1 946,38	1 708,44 – 2 217,46	1 512,21	1 261,72 – 1 812,44	0,78 (0,63 - 0,96)
Omikron XBB.1.5	1 888,89	1 676,98 – 2 127,57	1 486,03	1 257,25 – 1 756,45	0,79 (0,64 - 0,96)

N: Anzahl der Teilnehmer in der Per-Prüfplan-Population.

Abkürzungen: GMT = Geometrischer Mittelwert der Titer; KI: Konfidenzintervall; PBNA = Pseudovirus-basierter Neutralisationstest

BIMERVAX (Originalstämme, Heterodimer B.1.351 und B.1.1.7)

Personen ab 16 Jahren

Die Immunogenität von BIMERVAX wurde in einer multizentrischen klinischen Pivotstudie der Phase IIb (Studie HIPRA-HH-2) und in einer multizentrischen klinischen Studie der Phase III (Studie HIPRA-HH-5) beurteilt.

HIPRA-HH-2

Die Studie HIPRA-HH-2 ist eine doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische klinische Nichtunterlegenheitsstudie der Phase IIb zur Beurteilung der Immunogenität und Sicherheit einer Auffrischungsimpfung mit BIMERVAX im Vergleich zu COVID-19-mRNA-Impfstoff (Tozinameran) bei Erwachsenen, die mindestens 6 Monate vor der Aufnahme in die Studie mit einer mRNA-Impfung vollständig gegen COVID-19 geimpft wurden. Diese klinische Studie der Phase IIb schloss Schwangere, Personen, die immungeschwächt waren oder innerhalb von 12 Wochen Immunsuppressiva erhalten hatten, sowie Personen mit einer früheren COVID-19-Infektion aus. Die Personen mussten außerdem ein Intervall von mindestens 3 Monaten nach Erhalt einer Immuntherapie (monoklonale Antikörper, Plasma) vor der Studie aufweisen.

Insgesamt wurden 765 Teilnehmer geimpft; 513 Teilnehmer erhielten BIMERVAX und 252 Teilnehmer erhielten den COVID-19-mRNA-Impfstoff (Tozinameran). Insgesamt wurden 751 Teilnehmer analysiert (504 Teilnehmer mit BIMERVAX- und 247 Teilnehmer mit mRNA-COVID-19-Impfstoff), mit Ausnahme derjenigen, die innerhalb von 14 Tagen nach der Booster-Dosis positiv auf COVID 19 getestet wurden. Die Randomisierung war nach Alter stratifiziert (18–64 versus ab 65 Jahren). Das mediane Alter betrug 42 Jahre (Bereich: 19 bis 76 Jahre), mit ähnlichen Altersgruppen in beiden Impfstoffarmen, wobei 7,4 % und 7,1 % der Teilnehmer in der BIMERVAX- bzw. der COVID-19-mRNA-Impfstoffgruppen mindestens 65 Jahre alt waren.

Die Immunogenität einer Booster-Dosis BIMERVAX basierte auf einer Beurteilung der geometrischen Mittelwerte der Titer (GMTs) neutralisierender Antikörper, gemessen anhand eines Pseudovirion-basierten Neutralisationsassays (PBNA) gegen den SARS-CoV-2 (D614G)-Stamm,

Beta-, Delta- und Omikron-BA.1-Varianten. Das GMT-Verhältnis ist das Ergebnis der GMT-Werte (ID_{50}) des mRNA-COVID-19-Impfstoffs (Tozinameran)/BIMERVAX. Die Nichtunterlegenheit von BIMERVAX gegenüber COVID-19 mRNA-Impfstoff (Tozinameran) wird festgestellt, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls (KI) des GMT-Verhältnisses $< 1,4$ ist. Eine Überlegenheit von BIMERVAX gegenüber dem COVID-19 mRNA-Impfstoff (Tozinameran) wird festgestellt, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI des GMT-Verhältnisses $< 1,0$ ist (siehe Tabelle 3, Spalte GMT-Verhältnis).

Tabelle 3: GMT-Verhältnis nach Booster-Dosis mit BIMERVAX gegenüber COVID-19 mRNA-Impfstoff (Tozinameran) mit Neutralisationstiter (PBNA) gegen SARS-CoV-2 (D614G-Stamm), Beta, Delta und Omikron BA.1 an den Tagen 14, 28, 98 und 182 nach der Booster-Dosis (gemäß Prüfplanpopulation)

	BIMERVAX N = 504		COVID-19 mRNA-Impfstoff (Tozinameran) N = 247		COVID-19 mRNA-Impfstoff (Tozinameran) / BIMERVAX
	GMT	95 %-KI	GMT	95 %-KI	GMT-Verhältnis; (95 %-KI)
Tag 14 nach der Booster-Dosis					
D614G-Stamm	1 949,44	1 696,03; 2 240,72	3302,34	2793,60; 3903,73	1,69 (1,44; 2,00)
Beta	4 268,18	3 701,04; 4 922,21	2608,59	2188,98; 3108,63	0,61 (0,51; 0,73)
Delta	1 459,98	1 282,22; 1 662,37	1473,73	1253,18; 1733,10	1,01 (0,85; 1,20)
Omikron BA.1	2 032,63	1 773,66; 2 329,40	1209,23	1019,34; 1434,50	0,59 (0,50; 0,71)
Tag 28 nach der Booster-Dosis					
D614G-Stamm	2 241,24	1 949,80; 2 576,24	2 947,35	2 494,84; 3 481,94	1,32 (1,12; 1,55)
Beta	3 754,90	3 255,80; 4 330,50	2 437,02	2 046,38; 2 902,22	0,65 (0,54; 0,78)
Delta	1 706,85	1 498,96; 1 943,58	1 508,08	1 283,26; 1 772,30	0,88 (0,74; 1,05)
Omikron BA.1	1 516,12	1 322,89; 1 737,58	987,53	833,05; 1 170,66	0,65 (0,54; 0,78)
Tag 98 nach der Booster-Dosis (N: BIMERVAX: 78; N: Tozinameran: 42 gemäß Prüfplan-Subset)					
D614G-Stamm	1 193,17	931,14; 1 528,94;	1 054,61	761,88; 1 459,83	0,88 (0,60; 1,30)
Beta	1 980,37	1 526,63; 2 568,98	1 150,92	815,99; 1 623,32	0,58 (0,39; 0,88)
Delta	1 981,10	1 547,00; 2 537,02	1 014,07	730,25; 1 408,20	0,51 (0,35; 0,76)
Omikron BA.1	668,25	514,73; 867,56	400,71	283,27; 566,83	0,60 (0,40; 0,91)
Tag 182 nach der Booster-Dosis					
D614G-Stamm	1 213,44	1 055,38; 1 395,17	752,09	636,46; 888,74	0,62 (0,53; 0,73)
Beta	2 554,58	2 214,40; 2 947,01	1 774,54	1 489,68; 2 113,88	0,69 (0,58; 0,83)
Delta	2 306,86	2 025,18; 2 627,72	1 256,46	1 068,85; 1 477,02	0,54 (0,46; 0,65)
Omikron BA.1	882,67	769,93; 1 011,91	667,30	562,74; 791,28	0,76 (0,63; 0,91)

N: Anzahl der Teilnehmer in der Per-Prüfplan-Population.

Abkürzungen: GMT = Geometrischer Mittelwert der Titer; KI: Konfidenzintervall; PBNA = Pseudovirus-basierter Neutralisationstest

Die Immunogenität einer weiteren Booster-Dosis BIMERVAX wurde bei 288 Teilnehmern ab 18 Jahren überprüft. Sie hatten vorher entweder 2 Dosen mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 (Tozinameran) und 1 Dosis BIMERVAX (Kohorte 1) oder 3 Dosen mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 (Tozinameran) (Kohorte 2) erhalten und ihnen wurde eine weitere Booster-Dosis BIMERVAX innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach der vorangegangenen Dosis verabreicht. 190 dieser Teilnehmer wurden in der Wirksamkeitspopulation (80 Teilnehmer in Kohorte 1 und 110 Teilnehmer in Kohorte 2) analysiert. Das mediane Alter betrug 49 Jahre (Bereich: 20 bis 82 Jahre), mit ähnlichen Altersgruppen in beiden Kohorten, wobei 11,5 % der Teilnehmer mindestens 65 Jahre alt waren.

Die Immunogenität einer Booster-Dosis BIMERVAX basierte auf einer Beurteilung der geometrischen Mittelwerte der Titer (GMTs) neutralisierender Antikörper, gemessen anhand eines Pseudovirion-basierten Neutralisationsassays (PBNA) gegen die Beta-, Delta-, Omikron-BA.1- und Omikron-BA.4/5-Varianten. Das GMT-Verhältnis ist das Ergebnis der GMT-Werte (ID_{50}) von 3 Dosen des mRNA-COVID-19-Impfstoffs (Tozinameran)/einer weiteren Booster-Dosis BIMERVAX, die nach 3 Dosen des mRNA-COVID-19-Impfstoffs (Tozinameran) oder nach 2 Dosen des mRNA-COVID-19-Impfstoffs und 1 Dosis BIMERVAX verabreicht wurde. Die Überlegenheit der weiteren Booster-Dosis BIMERVAX war erwiesen, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls (KI) des GMT-Verhältnisses < 1 lag (siehe Tabelle 4, Spalte GMT-Verhältnis).

Tabelle 4: Neutralisierende Antikörper (PBNA) und GMT-Verhältnis nach einer weiteren Booster-Dosis BIMERVAX, verabreicht entweder nach einer vollständigen Impfung mit mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 und einer Booster-Dosis BIMERVAX (Kohorte 1) oder nach einer vollständigen Impfung mit mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 und einer Booster-Dosis mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 (Kohorte 2), gegen Beta, Delta, Omikron BA.1 und Omikron BA.4/5 an den Tagen 14, 98 und 182 nach der Booster-Dosis (Per-Protocol-Population)

Kohorte 1 2 Dosen COVID-19 mRNA + 2 Dosen BIMERVAX				Kohorte 2 3 Dosen COVID-19 mRNA + 1 Dosis BIMERVAX		
Nach Dosis 3 GMT (95 %-KI) N = 38	Nach Dosis 4 GMT (95 %-KI) N = 80	GMT- Verhältnis (95 %-KI)		Nach Dosis 3 GMT (95 %-KI) N = 38	Nach Dosis 4 GMT (95 %-KI) N = 110	GMT- Verhältnis (95 %-KI)
Tag 14 nach der Booster-Dosis						
Beta	2 547,34 (1 741,36; 3 726,35)	5 790,20 (4 371,05; 7 670,09)	0,44 (0,28; 0,68)	2 783,85 (1 975,09; 3 923,79)	6 383,89 (5 057,19; 8 058,64)	0,44 (0,31; 0,62)
Delta	1 565,21 (1 041,33; 2 352,66)	5 199,90 (3 752,82; 7 204,97)	0,30 (0,20; 0,46)	1 637,19 (1 130,5; 2 370,9)	4 085,85 (3 057,24; 5 460,52)	0,40 (0,28; 0,57)
Omikron BA.1	1 528,68 (970,94; 2 406,80)	3 580,61 (2 492,90; 5 142,92)	0,43 (0,27; 0,69)	1 739,02 (1 121,56; 2 696,41)	4 049,01 (2 795,38; 5 864,84)	0,43 (0,28; 0,65)
Omikron BA.4/5	1 094,55 (720,53; 1 662,72)	2 945,40 (2 216,80; 3 913,50)	0,37 (0,22; 0,62)	1 295,76 (845,10; 1 986,75)	2 506,46 (1 849,64; 3 396,52)	0,52 (0,34; 0,78)
Tag 98 nach der Booster-Dosis						
Beta	1 544,65 (773,99; 3 082,64)	4 609,95 (3 474,24; 6 116,91)	0,34 (0,16; 0,69)	1 601,47 (849,42; 3 019,37)	3 743,39 (2 951,87; 4 747,14)	0,43 (0,23; 0,81)
Delta	1 330,09 (672,40; 2 631,08)	1 864,55 (1 343,99; 2 586,73)	0,71 (0,36; 1,43)	1 102,65 (569,19; 2 136,06)	1 746,82 (1 305,89; 2 336,63)	0,63 (0,33; 1,22)
Omikron BA.1	461,12 (214,68; 990,45)	2 110,41 (1 467,27; 3 035,45)	0,22 (0,10; 0,48)	520,63 (242,27; 1 118,79)	1 980,84 (1 371,69; 2 860,50)	0,26 (0,12; 0,56)

Omikron BA.4/5	ND	1 886,95 (1 418,08; 2 510,85)	ND	ND	1 574,26 (1 156,85; 2 142,28)	ND
Tag 182 nach der Booster-Dosis						
Beta	809,61 (555,69; 1 179,56)	2 415,77 (1 814,55; 3 216,20)	0,34 (0,22; 0,52)	890,39 (633,9; 1 250,6)	2 088,80 (1 643,29; 2 655,08)	0,43 (0,30; 0,60)
Delta	732,92 (489,25; 1 097,95)	1 309,33 (941,50; 1 820,86)	0,56 (0,37; 0,85)	771,85 (534,93; 1 113,71)	1 337,38 (999,37; 1 789,72)	0,58 (0,40; 0,83)
Omikron BA.1	357,34 (227,83; 560,47)	1 756,94 (1 218,19; 2 533,97)	0,20 (0,13; 0,33)	404,87 (262,13; 625,33)	1900,74 (1 315,82; 2 745,67)	0,21 (0,14; 0,32)
Omikron BA.4/5	ND	1 836,26 (1 373,92; 2 454,19)	ND	ND	1604,42 (1 179,06; 2 183,22)	ND

N: Anzahl der Teilnehmer mit verfügbaren Daten für den relevanten Endpunkt

Abkürzungen: GMT = geometrischer Mittelwert der Titer; KI: Konfidenzintervall; ND: nicht bestimmt (not determined)

HIPRA-HH-5

Diese Studie ist eine laufende, unverblindete, einarmige, multizentrische klinische Phase-III-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Immunogenität einer Booster-Impfung mit BIMERVAX zur Vorbeugung von COVID-19 bei Teilnehmern, die mit verschiedenen Grundimmunisierungsschemata mit oder ohne vorherige COVID-19-Infektionen ohne schweren Krankheitsverlauf geimpft wurden. BIMERVAX wurde mindestens 91 Tage nach der letzten Dosis oder mindestens 30 Tage nach der COVID-19-Infektion verabreicht. Diese klinische Phase-III-Studie schloss Schwangere sowie Personen, die immungeschwächt waren oder innerhalb von 12 Wochen Immunsuppressiva erhalten hatten, aus. Die Personen mussten außerdem ein Intervall von mindestens 3 Monaten nach Erhalt einer Immuntherapie (monoklonale Antikörper, Plasma) vor der Studie aufweisen.

Der Zwischenbericht enthält Daten von insgesamt 2 646 gesunden Teilnehmern (ab 16 Jahren), die BIMERVAX als Booster-Dosis erhielten und zuvor mit verschiedenen COVID-19-Impfstoffen (mRNA-COVID-19-Impfstoffe: Tozinameran und Elasmomeran, und Adenovirus-Vektor-Impfstoffe (COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant]) und COVID-19-Impfstoff (Ad26.COV2-S [rekombinant])) geimpft worden waren. Von diesen wurden 230 (8 %) Teilnehmer in die Immunogenitätspopulation aufgenommen. In der Immunogenitätsanalyse bestand die Population der COVID-19-mRNA-Impfstoff (Tozinameran)/ COVID-19-mRNA-Impfstoff (Tozinameran)-Impfstoffgruppe aus allen Teilnehmern zwischen 16 und 17 Jahren.

Insgesamt betrug das mediane Alter 34,4 Jahre (Bereich: 16 bis 85 Jahre). Die Geschlechterverteilung der Teilnehmer war ausgewogen: 52,49 % waren männlich und 47,47 % weiblich.

Die Immunogenität wurde mittels Pseudovirion-basiertem Neutralisationsassay (PBNA) gegen SARS-CoV-2 (D614G) und gegen die Varianten Beta, Delta und Omikron BA.1 gemessen. Daten zum GMT (geometrischer Mittelwert der Titer: ID50) bei Baseline (vor der Verabreichung der Booster-Dosis) und an Tag 14 (2 Wochen nach Verabreichung der Booster-Dosis) sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 5: Geometrischer Mittelwert der Titer (GMT) neutralisierender Antikörper 14 Tage nach der Booster-Dosis mit BIMERVAX bei Personen ab 16 Jahren – Analyse gemäß Prüfplan

	mRNA-geprimed (Tozinameran) 16–17 Jahre N = 11		Ad-Vektor-geprimed (ChAdOx1-S rekombinant) ≥ 18 Jahre N = 40		mRNA-geprimed (Elasomeran) ≥ 18 Jahre N = 171	
	GMT	95 %-KI	GMT	95 %-KI	GMT	95 %-KI
Vor der Booster-Dosis						
D614G-Stamm	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
Omikron BA.1	257,99	99,98; 665,71	159,34	94,02; 270,05	221,62	155,51; 315,84
Tag 14 nach der Booster-Dosis						
D614G-Stamm	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
Omikron BA.1	5 757,43	2 231,25; 14 856,19	1 847,41	1 090,05; 3 131,00	4 379,81	3 073,24; 6 241,85

N: Anzahl der Teilnehmer mit verfügbaren Daten für den relevanten Endpunkt

Abkürzungen: GMT = Geometrischer Mittelwert der Titer; KI: Konfidenzintervall

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren

Die Immunogenität von BIMERVAX bei Personen im Alter von 12 bis 17 Jahren wurde in der laufenden multizentrischen klinischen Phase-IIb-Studie (Studie HIPRA-HH-3) untersucht.

HIPRA-HH-3

Bei dieser Studie handelt es sich um eine laufende, offene, unkontrollierte, einarmige, multizentrische Nichtunterlegenheitsstudie der Phase IIb zur Beurteilung der Sicherheit und Immunogenität einer Booster-Dosis BIMERVAX bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren. BIMERVAX wurde mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis der Grundimmunisierung verabreicht. Die HIPRA-HH-3-Studie schloss sowohl schwangere als auch immungeschwächte Jugendliche oder solche aus, die innerhalb von 90 Tagen Immunsuppressiva erhalten hatten. Teilnehmer mit bekannter SARS-CoV-2-Infektion in der Vorgeschichte wurden von der Immunogenitätsanalyse ausgeschlossen.

Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse wurden insgesamt 240 jugendliche Teilnehmer mit einer Booster-Dosis BIMERVAX geimpft. Von diesen waren 88 Personen für die Immunogenitätsanalyse geeignet. Die primäre Immunogenitätsanalyse, gemessen mittels Pseudovirion-basierendem Neutralisationsassay (PBNA), verglich die geometrischen mittleren Titer (GMT) neutralisierender Antikörper gegen Omikron BA.1 mit denen, die bei jungen erwachsenen Teilnehmern (im Alter von 18 bis 25 Jahren) aus der Pivotstudie der Phase IIb bei Erwachsenen (HIPRA-HH-2) bei Baseline und an Tag 14 (2 Wochen nach Verabreichung der Booster-Dosis) beobachtet wurden. Beide Gruppen der in die Analyse aufgenommenen Teilnehmer hatten keine dokumentierte Vorgeschichte einer SARS-CoV-2-Infektion.

Daten zum neutralisierende Antikörper-Titer gegen Omikron BA.1 bei Baseline (vor der Verabreichung der Booster-Dosis) und an Tag 14 nach der Impfung sind in der folgenden Tabelle angegeben.

Tabelle 6: Neutralisierende Antikörper-Titer gegen Omikron BA.1 14 Tage nach Auffrischung mit BIMERVAX bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren (Immunogenitätspopulation)

	Statistik	Jugendliche (12–15 Jahre alt) (N = 61)	Jugendliche (16–17 Jahre alt) (N = 27)	Insgesamt (12–17 Jahre alt) (N = (88))
Baseline	Geometrisches Mittel	1 240,77	1 457,30	1 303,54
	95 %-KI	894,78; 1 720,55	984,9; 2 156,3	1 016,05; 1 672,39
Tag 14	Geometrisches Mittel	22 970,81	26 792,00	24 081,34
	95 %-KI	18 033,27; 29 260,25	20 150,31; 35 622,86	19 741,36; 29 375,43
	GMF	18,51	18,38	18,47
	95 %-KI	13,28; 25,81	13,15; 25,71	14,41; 23,69
	≥ 4-fache Veränderung gegenüber Baseline, n (%)	54 (88,5)	27 (100)	81 (92)
	95 %-KI	77,8; 95,3	87,2; 100	84,3; 96,7

N: Anzahl der Teilnehmer mit verfügbaren Daten für den relevanten Endpunkt

Abkürzungen: GMF = Geometrisches mittleres Faltenrisiko; KI: Konfidenzintervall

Ältere Personen

Die Immunogenität von BIMERVAX wurde in der älteren Bevölkerung (≥ 65 Jahre) nachgewiesen.

Immungeschwächte Population

Die Immunogenität und Sicherheit einer Auffrischungsdosis von BIMERVAX wurden in einer offenen, einarmigen, multizentrischen klinischen Studie der Phase IIb/III (HIPRA-HH-4) bei Erwachsenen mit vorbestehenden immunsuppressiven Zuständen untersucht, einschließlich Menschen mit einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) und einer persistierenden CD4-T-Zellzahl $< 400/\text{mm}^3$ innerhalb der letzten 6 Monate, Nierentransplantation mit immunsuppressiver Erhaltungstherapie, Hämodialyse/Peritonealdialyse, primären Antikörpermangelzuständen mit IgG-Ersatztherapie und Autoimmunerkrankungen unter Behandlung mit Rituximab/Ocrelizumab. Die Auffrischungsdosis BIMERVAX wurde mindestens 91 Tage nach drei vorangegangenen Dosen COVID-19-Impfstoff oder nach zwei Dosen und einer dokumentierten Vorgeschichte von COVID-19 verabreicht. Teilnehmer mit einer COVID-19-Erkrankung in der Vorgeschichte durften eingeschlossen werden, wenn die Diagnose mindestens 91 Tage vor der Aufnahme in die Studie gestellt wurde.

Insgesamt 238 Personen wurden mit einer Auffrischungsdosis BIMERVAX geimpft und insgesamt 228 Teilnehmer wurden analysiert, wobei diejenigen ausgeschlossen wurden, die innerhalb von 14 Tagen nach der Auffrischung positiv auf COVID-19 getestet wurden. Das Durchschnittsalter betrug 56 Jahre (Altersspanne: 21 bis 90 Jahre).

Die Immunogenität wurde mittels Pseudoviren-Neutralisationstest (PBNA) gegen den SARS-CoV-2 (D614G)-Stamm sowie gegen Beta und Omikron BA.1 und BA.4/5 bis zu 12 Monate nach der Auffrischungsdosis unter allen untersuchten immunsuppressiven Bedingungen gemessen, außer bei Personen mit bestätigter HIV-Infektion, bei denen die Immunogenität mittels Virusneutralisationstest (VNA) gegen den SARS-CoV-2 (D614G)-Stamm und gegen Omikron BA.2 gemessen wurde. Eine Auffrischungsdosis von BIMERVAX verstärkte die humorale Immunantwort unter allen immunsuppressiven Bedingungen, außer bei Personen mit Autoimmunerkrankungen unter Rituximab/Ocrelizumab-Therapie. Ein Vergleich mit immunkompetenten Personen, der Aufschluss über das Ausmaß des möglichen Unterschieds bei den Immunreaktionen geben könnte, wurde jedoch nicht durchgeführt. Daher ist die klinische Relevanz der berichteten Immunreaktionen bei immungeschwächten Personen unbekannt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für BIMERVAX eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Vorbeugung von COVID-19 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Genotoxizität und Karzinogenität

BIMERVAX LP.8.1 wurde nicht auf sein genotoxisches oder karzinogenes Potenzial untersucht. Es wird nicht erwartet, dass die Bestandteile des Impfstoffs ein genotoxisches oder karzinogenes Potenzial haben.

Reproduktionstoxizität

Eine Studie zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität wurde an weiblichen und männlichen Ratten vor der Paarung und während der Schwangerschaft durchgeführt. BIMERVAX XBB.1.16 wurde weiblichen Ratten zu vier Zeitpunkten, und zwar 21 und 14 Tage vor der Paarung und an den Gestationstagen 9 und 19, intramuskulär (äquivalent zu einer vollen humanen Dosis) verabreicht. Männliche Ratten erhielten drei Verabreichungen, und zwar 35, 28 und 6 Tage vor der Paarung. Es wurden keine impfstoffbedingten unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität, Trächtigkeit/Laktation oder Entwicklung des Embryos/Fötus und der Nachkommen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumphosphat-Dodecahydrat
Kaliumdihydrogenphosphat
Natriumchlorid
Kaliumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

Für Adjuvans: siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder verdünnt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr bei 2 °C – 8 °C.

Vor der Anwendung darf der Impfstoff einmal für maximal 24 Stunden ungekühlt bei Temperaturen von nicht mehr als 25 °C gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.

Produkt im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzeldosis-Durchstechflasche

0,5 ml Emulsion in einer Einzeldosis-Durchstechflasche (Typ-I-Glas), verschlossen mit einem Typ-I-Elastomer-Stopfen und einer Aluminiumversiegelung, die mit einer Flip-off-Kappe aus Kunststoff versehen ist.

Jede Einzeldosis-Durchstechflasche enthält 1 Dosis von 0,5 ml.

Packungsgrößen: 1, 10 oder 20 Einzeldosis-Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Fertigspritze

0,5 ml Emulsion in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einem Kolbenstopfen (Chlorbutylkautschuk) und einer integrierten Spitzenkappe (Polyisoprenkautschuk) ohne Nadel.

Jede Fertigspritze enthält 1 Dosis zu 0,5 ml.

Packungsgrößen: 1 oder 10 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anweisungen zur Handhabung und Verabreichung

Der Impfstoff soll von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen gehandhabt werden, um die Sterilität jeder Dosis zu gewährleisten.

Anweisungen für Einzeldosis-Durchstechflaschen

Vorbereitung für die Anwendung

- Der Impfstoff wird gebrauchsfertig in einer Einzeldosis-Durchstechflasche geliefert.
- Der ungeöffnete Impfstoff soll bei 2 °C bis 8 °C und im Umkarton aufbewahrt werden, um ihn vor Licht zu schützen.
- Entnehmen Sie die Durchstechflasche mit dem Impfstoff unmittelbar vor der Anwendung aus dem Umkarton.

Prüfung der Durchstechflasche

- Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, bevor die Dosis entnommen wird. Nicht schütteln.
- Jede Durchstechflasche enthält eine weiße und homogene Emulsion.
- Inspizieren Sie den Impfstoff vor der Verabreichung auf Partikel und/oder Verfärbung. Verabreichen Sie den Impfstoff nicht, wenn Sie eines der beiden feststellen.

Verabreichung des Impfstoffs

- Jede Durchstechflasche enthält eine Überfüllung, um sicherzustellen, dass jeweils eine 0,5-ml-Dosis entnommen werden kann. Entsorgen Sie den in der Durchstechflasche verbleibenden Impfstoff, nachdem die 0,5-ml-Dosis entnommen wurde.
- Eine 0,5 ml-Dosis wird in eine sterile Kanüle und sterile Spritze aufgezogen, welche mittels intramuskulärer Injektion, vorzugsweise in den Deltamuskel des Oberarms, verabreicht wird.
- Der Impfstoff darf nicht mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden.
- Überschüssiger Impfstoff aus mehreren Durchstechflaschen darf nicht zusammengeführt werden.

Anweisungen für Fertigspritzen

Vorbereitung für die Anwendung

- Der Impfstoff ist gebrauchsfertig.
- Der ungeöffnete Impfstoff soll bei 2 °C bis 8 °C und im Umkarton aufbewahrt werden, um ihn vor Licht zu schützen.
- Entnehmen Sie die Fertigspritze unmittelbar vor der Anwendung aus dem Umkarton.

Prüfung der Fertigspritze

- Schwenken Sie die Fertigspritze vorsichtig, bevor die Dosis entnommen wird. Nicht schütteln.
- Überprüfen Sie vor der Anwendung, ob das Verschlusssystem dicht ist.
- Jede Fertigspritze enthält eine weiße und homogene Emulsion.
- Inspizieren Sie den Impfstoff vor der Verabreichung auf Partikel und/oder Verfärbung. Verabreichen Sie den Impfstoff nicht, wenn Sie eines der beiden feststellen.
- Verabreichen Sie den Impfstoff nicht, wenn die Fertigspritze beschädigt ist.

Verabreichung des Impfstoffs

- Nadeln sind in den Kartons mit den Fertigspritzen nicht enthalten.
- Verwenden Sie für die intramuskuläre Injektion eine sterile Nadel.
- Die Spritze mit der Spitzenkappe nach oben halten und die Kappe gegen den Uhrzeigersinn drehen, bis sie sich löst. Die Kappe mit einer langsamen, gleichmäßigen Bewegung abnehmen. Während des Drehens nicht daran ziehen.
- Bringen Sie die Nadel an, indem Sie sie im Uhrzeigersinn drehen, bis die Nadel auf der Spritze einrastet.
- Entfernen Sie die Nadelkappe, wenn Sie zur Verabreichung bereit sind.
- Verabreichen Sie die gesamte Dosis intramuskulär.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den örtlichen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. März 2023

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.