

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BIMERVAX XFG.1.1 emulsión inyectable
BIMERVAX XFG.1.1 emulsión inyectable en jeringa precargada
Vacuna frente a COVID-19 (recombinante, con adyuvante)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Este es un vial monodosis o una jeringa precargada que contiene 1 dosis de 0,5 ml.

Una dosis (0,5 ml) contiene 40 microgramos de un homodímero* de fusión del dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de la espícula (S) recombinante del virus SARS-CoV-2 (Ómicron XFG.1.1 - XFG.1.1) con SQBA como adyuvante.

*Producido por tecnología de ADN recombinante utilizando un vector de expresión de plásmidos en una línea celular CHO.

Adyuvante SQBA contiene por dosis de 0,5 ml: escualeno (9,75 mg), polisorbato 80 (1,18 mg), trioleato de sorbitán (1,18 mg), citrato de sodio (0,66 mg), ácido cítrico (0,04 mg) y agua para preparaciones inyectables.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Emulsión inyectable (inyectable)
Emulsión blanca homogénea.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

BIMERVAX XFG.1.1 está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por SARS-CoV-2 en personas de 12 años de edad en adelante.

El uso de esta vacuna se debe realizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Personas a partir de 12 años de edad

Se debe administrar una única dosis intramuscular (0,5 ml) de BIMERVAX XFG.1.1 independientemente del estado de vacunación previa contra la COVID-19 (ver sección 5.1).

En las personas que hayan recibido previamente una vacuna contra la COVID-19, BIMERVAX XFG.1.1 se debe administrar al menos 6 meses después de la última dosis de una vacuna contra la COVID-19.

Personas inmunodeprimidas

Se pueden administrar dosis adicionales a personas gravemente inmunodeprimidas de acuerdo con las recomendaciones oficiales; ver secciones 4.4 y 5.1.

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en personas mayores ≥ 65 años de edad.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de BIMERVAX XFG.1.1 en niños menores de 12 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

BIMERVAX XFG.1.1 es solo para administración intramuscular, preferiblemente en el músculo deltoides de la parte superior del brazo.

No administre esta vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o medicamento.

Para consultar las precauciones que se deben tomar antes de administrar la vacuna, consulte la sección 4.4.

Para consultar las instrucciones de manipulación y eliminación de la vacuna, consulte la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad y anafilaxia

Se han notificado acontecimientos de anafilaxia con las vacunas frente a COVID-19. Siempre se debe disponer de un tratamiento médico adecuado y supervisión en caso de reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una estrecha observación durante al menos 15 minutos después de la vacunación.

No se debe administrar otra dosis de la vacuna a las personas que hayan presentado anafilaxia después de una dosis previa de BIMERVAX.

Reacciones relacionadas con la ansiedad

Las reacciones relacionadas con la ansiedad, incluidas las reacciones vasovagales (síncope), la hiperventilación o las reacciones relacionadas con el estrés, se pueden producir en asociación con la vacunación como respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones por desmayos.

Enfermedad concurrente

La vacunación se debe posponer en personas que padecen enfermedad febril aguda grave o infección aguda. La presencia de una infección menor y/o febrícula no se debe retrasar la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de coagulación

Al igual que con otras inyecciones intramusculares, la vacuna se debe administrar con precaución en las personas que reciban tratamiento anticoagulante o en aquellas con trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación (como la hemofilia), porque pueden producirse hemorragias o hematomas después de una administración intramuscular en estas personas.

Personas inmunodeprimidas

Se dispone de datos limitados sobre la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna cuando se administra a personas inmunodeprimidas, incluidas aquellas que reciben tratamiento inmunosupresor (ver sección 5.1). La eficacia de BIMERVAX XFG.1.1 puede ser menor en personas inmunodeprimidas.

Duración de la protección

Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía lo están determinando los ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna

Como con cualquier vacuna, la vacunación con BIMERVAX XFG.1.1 puede no proteger a todos los receptores de la vacuna.

Excipientes con efecto conocido

Potasio

Esta vacuna contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de potasio”.

Sodio

Esta vacuna contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Polisorbato 80

Esta vacuna contiene 1,18 mg de polisorbato 80 en cada dosis. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado la administración concomitante de BIMERVAX XFG.1.1 con otras vacunas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay experiencia con el uso de BIMERVAX XFG.1.1 en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de embarazo, el desarrollo embrionario, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

La administración de BIMERVAX XFG.1.1 durante el embarazo solo se debe considerar cuando los posibles beneficios superen cualquier riesgo potencial para la madre y el feto.

Lactancia

Se desconoce si BIMERVAX XFG.1.1 se excreta en la leche materna.

No se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a BIMERVAX XFG.1.1 en madres en periodo de lactancia es insignificante.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de BIMERVAX XFG.1.1 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

BIMERVAX (original heterodímero B.1.351 y B.1.1.7)

Personas a partir de 18 años de edad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas después de una dosis de refuerzo con BIMERVAX en personas adultas que recibieron una pauta inicial de vacunación con la vacuna de ARNm contra la COVID-19 fueron dolor en la zona de inyección (82,9 %), cefalea (30,9 %), fatiga (31,1 %) y mialgia (20,7 %). La mediana de la duración de las reacciones adversas locales y sistémicas fue de entre 1 y 3 días. La mayoría de las reacciones adversas se dieron en los 3 días siguientes a la vacunación y fueron de intensidad leve a moderada.

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas después de una dosis de refuerzo adicional de BIMERVAX como cuarta dosis fueron dolor en el lugar de la inyección (79,9 %), dolor de cabeza (25,0 %) y fatiga (25,0 %). La mediana de la duración de las reacciones adversas locales y sistémicas fue de entre 1 y 3 días. La mayoría de las reacciones adversas se dieron en los 3 días siguientes a la vacunación y fueron de intensidad de leve a moderada.

Adolescentes de 12 a 17 años de edad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas después de una dosis de refuerzo de BIMERVAX en adolescentes fueron dolor en la zona de inyección (77,5 %), cefalea (28,3 %), fatiga (29,3 %) y malestar (22,5 %). La mediana de la duración de las reacciones adversas locales y sistémicas fue de 1 a 3 días. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en los 2 días posteriores a la vacunación y fueron de leves a moderadas.

BIMERVAX XBB.1.16 (BIMERVAX adaptada a Ómicron XBB.1.16)

La seguridad de BIMERVAX XBB.1.16 se infiere de los datos de seguridad de la vacuna BIMERVAX (original, heterodímero de las cepas B.1.351 y B.1.1.7) y de los datos de seguridad obtenidos en el ensayo clínico de la vacuna adaptada BIMERVAX XBB.1.16.

El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo de BIMERVAX XBB.1.16 fue similar al observado tras la dosis de refuerzo de BIMERVAX (original, heterodímero de las cepas B.1.351 y B.1.1.7). Las reacciones adversas más frecuentes notificadas fueron dolor en el lugar de la inyección

(68,11 %), dolor de cabeza (23,42 %), fatiga (19,60 %) y mialgia (13,62 %). La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. No se identificaron nuevas reacciones adversas con la dosis de refuerzo de BIMERVAX XBB.1.16.

BIMERVAX XFG.1.1 (BIMERVAX adaptada a Ómicron XFG.1.1)

La seguridad de BIMERVAX XFG.1.1 se infiere de los datos de seguridad de la vacuna BIMERVAX (original, heterodímero de las cepas B.1.351 y B.1.1.7) y de la vacuna BIMERVAX adaptada a Ómicron XBB.1.16.

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos de seguridad combinados generados en dos ensayos clínicos en fase IIb y uno en fase III, con un total de 3 156 personas de 18 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo de BIMERVAX al menos 3 meses después de una vacuna previa frente a la COVID-19. La mediana de la duración del seguimiento de la seguridad fue de 12 meses en el 99,4 % de las personas y de 6 meses en el 0,6 %.

La seguridad de una dosis de refuerzo adicional de BIMERVAX como cuarta dosis se evaluó en 288 personas de 18 años de edad y mayores que habían recibido 3 dosis de vacuna de ARNm frente a la COVID-19 (tozinamerán) o 2 dosis de vacuna de ARNm frente a la COVID-19 (tozinamerán) y 1 dosis de BIMERVAX y recibieron una dosis de refuerzo adicional de BIMERVAX entre 6 y 12 meses después de la tercera dosis.

La seguridad de una dosis de refuerzo de BIMERVAX en adolescentes de 12 a 17 años de edad se basa en los datos de seguridad del ensayo clínico en fase III y del ensayo clínico en fase IIb en curso. Un total de 276 participantes, con y sin antecedentes médicos de infección previa por SARS-CoV-2, recibieron una dosis de refuerzo de BIMERVAX al menos 3 meses después de la última dosis de la pauta inicial de vacunación.

La seguridad de una dosis de refuerzo de BIMERVAX XBB.1.16 se evaluó en un ensayo clínico en fase IIb/III en curso, en personas de 18 años de edad y mayores con pauta de vacunación completa frente a la COVID-19 con una vacuna de ARNm al menos 6 meses antes de recibir una dosis de refuerzo de BIMERVAX XBB.1.16. Gracias a este estudio, se dispone de datos de seguridad de 602 personas que recibieron una dosis de refuerzo de BIMERVAX XBB.1.16 con una mediana de tiempo de seguimiento de 6 meses.

Las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos se enumeran a continuación de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas en los ensayos clínicos con BIMERVAX en personas de 12 años de edad y mayores

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Linfadenopatía ^a			
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza		Mareos Somnolencia	Parestesia Hipoestesia	
Trastornos cardíacos					Pericarditis ^c

Trastornos gastrointestinales		Diarrea Vómitos Náuseas		Odinofagia Dolor abdominal ^b	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Prurito	Urticaria Sudores fríos Erupción cutánea Eritema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia		Artralgia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de la inyección Fatiga	Hinchazón en el lugar de la inyección Eritema en el lugar de la inyección Induración en el lugar de la inyección Pirexia Dolor axilar	Escalofríos Astenia Malestar general Prurito en el lugar de la inyección	Hematomas en el lugar de la inyección Hipersensibilidad en el lugar de la inyección	

^a Este término también incluía acontecimientos notificados como linfadenitis

^b Este término también incluía acontecimientos notificados como dolor abdominal superior e inferior

^c Basado en un único acontecimiento durante los ensayos clínicos.

Población pediátrica

Se produjeron induración en el lugar de la inyección, malestar, dolor axilar y artralgia con mayores frecuencias en los adolescentes que en los adultos, siendo muy frecuentes en los adolescentes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V** e incluir el número de lote si está disponible.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se recomienda la monitorización de las funciones vitales y el posible tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas, vacunas frente a COVID-19, código ATC: J07BN04

Mecanismo de acción

BIMERVAX es una vacuna de proteína recombinante cuyo principio activo (antígeno) es el homodímero de fusión con dominio de unión al receptor (RBD) de proteína de la espícula (S) recombinante del virus SARS-CoV-2. Tras la administración, se genera una respuesta inmunitaria, tanto a nivel humoral como celular, contra el antígeno del RBD del SARS-CoV-2. Los anticuerpos neutralizantes contra el dominio del RBD del SARS-CoV-2 evitan que el RBD se una a su diana celular ACE2, bloqueando así la fusión de membrana y la infección vírica. Además, BIMERVAX

induce la respuesta inmunitaria de los linfocitos T específica del antígeno, lo que puede contribuir a la protección frente a la COVID-19.

Eficacia

La eficacia de BIMERVAX y BIMERVAX XBB.1.16 se ha inferido mediante inmunogenicidad puente de las respuestas inmunitarias a una vacuna autorizada frente a la COVID-19 cuya eficacia está demostrada. La eficacia de BIMERVAX XFG.1.1 se infiere de los datos de inmunogenicidad de vacunas BIMERVAX anteriores.

Inmunogenicidad

BIMERVAX XBB.1.16 (BIMERVAX adaptada a Ómicron XBB.1.16)

La inmunogenicidad de damlecovateína se evaluó en el ensayo clínico HIPRA-HH-14, un ensayo clínico en fase IIb/III, doble ciego, aleatorizado, controlado con principio activo, multicéntrico y de no inferioridad para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de una vacunación de refuerzo con damlecovateína en comparación con la vacuna de ARNm frente a la COVID-19 adaptada (raxtozinamerán), en adultos con pauta de vacunación completa frente a la COVID-19 con una vacuna de ARNm al menos 6 meses antes del reclutamiento.

Este ensayo clínico en fase IIb/III excluyó a las mujeres que estaban embarazadas, a las personas inmunodeprimidas o que habían recibido inmunodepresores en los 90 días previos, a las personas que habían recibido alguna vacuna adaptada a la variante Ómicron XBB, así como a las personas con COVID-19 diagnosticada en los 6 meses anteriores. Antes del estudio, también se requirió a los individuos un intervalo mínimo de 3 meses después de recibir cualquier inmunoterapia (anticuerpos monoclonales, plasma).

En la fecha de corte del análisis intermedio, se había vacunado a un total de 800 personas. En el análisis de la inmunogenicidad se incluyó a un total de 599 sujetos (406 sujetos vacunados con damlecovateína y 193 sujetos vacunados con vacuna de ARNm frente a la COVID-19 (raxtozinamerán)). Los participantes fueron estratificados antes de la aleatorización por grupo de edad y por número de dosis recibidas previamente (3 o ≥ 4 dosis). La mediana de edad fue de 45 años (intervalo: de 18 a 88 años de edad), con intervalos de edad similares en ambos grupos de vacunados, incluidos un 13,6 % y 11,7 % de sujetos de 60 años de edad o más en los grupos de la vacuna damlecovateína y de ARNm frente a la COVID-19 (raxtozinamerán), respectivamente. La mayoría de los sujetos había recibido 3 (66,9 %) o 4 (33,0 %) dosis previas de la vacuna de ARNm frente a la COVID-19.

La inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de damlecovateína se basó en una evaluación de la media geométrica de los títulos (GMT, por sus siglas en inglés) de anticuerpos neutralizantes, medidos mediante un ensayo de neutralización por pseudoviriones (PBNA), frente a la cepa de SARS-CoV-2 Ómicron XBB.1.16 (variable primaria de la eficacia) y Ómicron XBB.1.5, y anticuerpos de unión al inicio y en el día 14. El cociente de GMT es el resultado de los valores de GMT (ID_{50}) de la vacuna de ARNm frente a la COVID-19 (raxtozinamerán)/damlecovateína. Se concluye que hay no- inferioridad de damlecovateína con respecto a la vacuna de ARNm frente a la COVID-19 (raxtozinamerán) si el límite superior del intervalo de confianza bilateral del 95 % del cociente de GMT es $<1,5$. Se concluye la superioridad de damlecovateína con respecto a la vacuna de ARNm contra la COVID-19 (raxtozinamerán) si el límite superior del intervalo de confianza bilateral del 95 % del cociente de GMT es $<1,0$ (ver tabla 2, columna del cociente de GMT). El criterio de superioridad de damlecovateína se cumplió para todas las variantes analizadas

Tabla 2: Cociente de GMT posterior al refuerzo de BIMERVAX XBB.1.16 (damlecovateína) con respecto a la vacuna de ARNm frente a la COVID-19 (raxtozinamerán) con títulos de neutralización (PBNA) contra el SARS-CoV-2 Ómicron XBB.1.16 y XBB.1.5 al inicio y en el día 14 después de la dosis de refuerzo

	BIMERVAX XBB.1.16 (damlecovateína) N=406		Vacuna COVID-19 mRNA (raxtozinamerán) N=193		Vacuna COVID-19 mRNA (raxtozinamerán) / BIMERVAX XBB.1.16
	GMT	IC del 95 %	GMT	IC del 95 %	Cociente de GMT; (IC del 95 %)
Inicio					
Ómicron XBB.1.16	152,46	134,72 - 172,54	161,57	136,40 - 191,37	1,06 (0,87 - 1,29)
Ómicron XBB.1.5	151,93	134,89 - 171,13	167,89	142,04 - 198,44	1,11 (0,90 - 1,35)
Día 14 después del refuerzo					
Ómicron 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)
Ómicron 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: Número de participantes de la población por intención de tratar modificada (mITT, por sus siglas en inglés).

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (GMT, por sus siglas en inglés); IC: intervalos de confianza; PBNA = ensayo de neutralización por Pseudoviriones (PBNA, por sus siglas en inglés).

BIMERVAX (original, heterodímero B.1.351 y B.1.1.7)

Personas a partir de 16 años de edad

La inmunogenicidad de BIMERVAX se evaluó en un ensayo clínico pivotal en fase IIb multicéntrico (estudio HIPRA-HH-2) y en un ensayo clínico en fase III multicéntrico (estudio HIPRA-HH-5).

HIPRA-HH-2

El estudio HIPRA-HH-2 es un ensayo clínico fase IIb, doble ciego, aleatorizado, controlado con principio activo, multicéntrico y de no inferioridad para evaluar la inmunogenicidad y la seguridad de una vacunación de refuerzo con BIMERVAX en comparación con la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (tozinamerán) en adultos completamente vacunados frente a la COVID-19 con una vacuna de ARNm al menos 6 meses antes del reclutamiento. Este ensayo clínico de fase IIb excluyó a las personas que estaban embarazadas, a las personas inmunodeprimidas o que habían recibido inmunodepresores en un plazo previo de 12 semanas, así como a las personas con infección previa por COVID-19. Antes del estudio, también se requirió a los individuos un intervalo mínimo de 3 meses después de recibir cualquier inmunoterapia (anticuerpos monoclonales, plasma).

Se vacunó a un total de 765 sujetos; 513 sujetos recibieron BIMERVAX y 252 sujetos recibieron la vacuna de ARNm frente a la COVID-19 (tozinamerán). Se analizó a un total de 751 sujetos (504 sujetos de BIMERVAX y 247 sujetos de la vacuna de ARNm frente a la COVID-19), excluyendo a los sujetos que dieron positivo para la COVID-19 en el plazo de 14 días desde el refuerzo. La aleatorización se estratificó por grupo de edad (18-64 frente a ≥ 65 años de edad). La mediana de edad fue de 42 años (intervalo: de 19 a 76 años de edad), con intervalos de edad similares en ambos grupos de vacunados, incluyendo el 7,4 % y el 7,1 % de los sujetos de 65 años de edad y mayores en el grupo de BIMERVAX y en el grupo de las vacunas de ARNm frente a la COVID-19, respectivamente.

La inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de BIMERVAX se basó en la evaluación de la media geométrica de los títulos (GMT, por sus siglas en inglés) de anticuerpos neutralizantes, medidos mediante un Ensayo de Neutralización por Pseudovirus (PBNA) frente a la cepa SARS-CoV-2 (D614G) y las variantes Beta, Delta y Ómicron BA.1. El cociente de GMT es el resultado de los valores de GMT (ID₅₀) de la vacuna de ARNm frente a la COVID-19 (tozinamerán)/BIMERVAX. Se concluye que hay no inferioridad de BIMERVAX respecto a la vacuna de ARNm frente a la COVID-

19 si el límite superior del intervalo de confianza (IC) bilateral del 95 % del cociente de GMT es <1,4. Se concluye que hay superioridad de BIMERVAX respecto a la vacuna de ARNm frente a la COVID-19 si el límite superior del intervalo de confianza bilateral del 95 % del cociente de GMT es <1,0 (ver tabla 3, columna del cociente de GMT).

Tabla 3: Cociente de GMT posterior al refuerzo de BIMERVAX frente a la vacuna de ARNm frente a la COVID-19 (tozinamerán) con los títulos de neutralización (PBNA) contra el SARS-CoV-2 (cepa D614G), Beta, Delta y Ómicron BA.1 los días 14, 28, 98 y 182 después de la dosis de refuerzo (población por protocolo)

	BIMERVAX N = 504		Vacuna de ARNm frente a COVID-19 (tozinamerán) N = 247		Vacuna de ARNm frente a COVID-19 (tozinamerán) / BIMERVAX
	GMT	IC del 95 %	GMT	IC del 95 %	Cociente de GMT; (IC del 95 %)
Día 14 después del refuerzo					
Cepa D614G	1 949,44	1 696,03; 2 240,72	3 302,34	2 793,60; 3 903,73	1,69 (1,44; 2,00)
Beta	4 268,18	3 701,04; 4 922,21	2 608,59	2 188,98; 3 108,63	0,61 (0,51; 0,73)
Delta	1 459,98	1 282,22; 1 662,37	1 473,73	1 253,18; 1 733,10	1,01 (0,85; 1,20)
Ómicron BA.1	2 032,63	1 773,66; 2 329,40	1 209,23	1 019,34; 1 434,50	0,59 (0,50; 0,71)
Día 28 después del refuerzo					
Cepa D614G	2 241,24	1 949,80; 2 576,24	2 947,35	2 494,84; 3 481,94	1,32 (1,12; 1,55)
Beta	3 754,90	3 255,80; 4 330,50	2 437,02	2 046,38; 2 902,22	0,65 (0,54; 0,78)
Delta	1 706,85	1 498,96; 1 943,58	1 508,08	1 283,26; 1 772,30	0,88 (0,74; 1,05)
Ómicron BA.1	1 516,12	1 322,89; 1 737,58	987,53	833,05; 1 170,66	0,65 (0,54; 0,78)
Día 98 después del refuerzo (N: BIMERVAX: 78; N: tozinamerán: 42 como subgrupo por protocolo)					
Cepa D614G	1 193,17	931,14; 1 528,94;	1 054,61	761,88; 1 459,83	0,88 (0,60; 1,30)
Beta	1 980,37	1 526,63; 2 568,98	1 150,92	815,99; 1 623,32	0,58 (0,39; 0,88)
Delta	1 981,10	1 547,00; 2 537,02	1 014,07	730,25; 1 408,20	0,51 (0,35; 0,76)
Ómicron BA.1	668,25	514,73; 867,56	400,71	283,27; 566,83	0,60 (0,40; 0,91)
Día 182 después del refuerzo					
Cepa D614G	1 213,44	1 055,38; 1 395,17	752,09	636,46; 888,74	0,62 (0,53; 0,73)
Beta	2 554,58	2 214,40; 2 947,01	1 774,54	1 489,68; 2 113,88	0,69 (0,58; 0,83)
Delta	2 306,86	2 025,18; 2 627,72	1 256,46	1 068,85; 1 477,02	0,54 (0,46; 0,65)
Ómicron BA.1	882,67	769,93; 1 011,91	667,30	562,74; 791,28	0,76 (0,63; 0,91)

N: Número de participantes de la población por protocolo.

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (GMT, por sus siglas en inglés); IC: intervalos de confianza; PBNA = ensayo de neutralización por Pseudoviriones (PBNA, por sus siglas en inglés).

La inmunogenicidad de una dosis de refuerzo adicional de BIMERVAX se evaluó en un total de 288 personas de 18 años de edad y mayores. Las personas habían recibido previamente una pauta de 2 dosis de vacuna de ARNm frente a la COVID-19 (tozinamerán) y una dosis de BIMERVAX

(cohorte 1) o 3 dosis de vacuna de ARNm frente a la COVID-19 (tozinamerán) (cohorte 2) y recibieron una dosis de refuerzo adicional de BIMERVAX entre 6 y 12 meses después de la dosis anterior. De ellos, 190 sujetos fueron analizados en la población de eficacia (80 sujetos de la cohorte 1 y 110 sujetos de la cohorte 2). La mediana de edad fue de 49 años (intervalo: de 20 a 82 años de edad), con intervalos de edad similares en ambas cohortes, incluido un 11,5 % de sujetos de 65 años y mayores.

La inmunogenicidad de BIMERVAX como dosis de refuerzo adicional se basó en la evaluación de la media geométrica de los títulos (GMT) de anticuerpos neutralizantes, medidos mediante un ensayo de neutralización por pseudovirus (PBNA) frente a las variantes Beta, Delta, Ómicron BA.1 y Ómicron BA.4/5. El cociente de GMT es el resultado de los valores de GMT (ID₅₀) de 3 dosis de la vacuna de ARNm frente a la COVID-19 (tozinamerán)/una dosis de refuerzo adicional de BIMERVAX, administrada después de 3 dosis de la vacuna de ARNm frente a la COVID-19 (tozinamerán) o administrada después de 2 dosis de la vacuna de ARNm frente a la COVID-19 y una dosis de BIMERVAX. Se concluyó la superioridad de la dosis de refuerzo adicional de BIMERVAX si el límite superior del intervalo de confianza (IC) bilateral del 95 % del cociente de GMT era <1 (ver tabla 4, columna del cociente de GMT).

Tabla 4: Títulos de anticuerpos neutralizantes (PBNA) y cociente de GMT tras la administración de una dosis de refuerzo adicional de BIMERVAX, tras una pauta inicial de vacunación con una vacuna de ARNm frente a la COVID-19 y una dosis de refuerzo de BIMERVAX (cohorte 1) o bien tras una pauta inicial de vacunación con una vacuna de ARNm frente a la COVID-19 y una dosis de refuerzo de la vacuna de ARNm frente a la COVID-19 (cohorte 2), frente a las variantes Beta, Delta, Ómicron BA.1 y Ómicron BA.4/5, los días 14, 98 y 182 después de la dosis de refuerzo (población por protocolo)

	Cohorte 1 2 dosis de ARNm frente a la COVID-19 + 2 dosis de BIMERVAX			Cohorte 2 3 dosis de ARNm frente a la COVID-19 + 1 dosis de BIMERVAX		
	Después de la dosis 3 GMT (IC del 95 %) N = 38	Después de la dosis 4 GMT (IC del 95 %) N = 80	Cociente de GMT (IC del 95 %)	Después de la dosis 3 GMT (IC del 95 %) N = 38	Después de la dosis 4 GMT (IC del 95 %) N = 110	Cociente de GMT (IC del 95 %)
Día 14 después del refuerzo						
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)
Ómicron 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)
Ómicron 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)
Día 98 después del refuerzo						
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)
Ómicron 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)

Ómicron 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
Día 182 después del refuerzo						
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)
Ómicron BA.1	357,34 (227,83; 560,47)	1 756,94 (1 218,19; 2 533,97)	0,20 (0,13; 0,33)	404,87 (262,13; 625,33)	1 900,74 (1 315,82; 2 745,67)	0,21 (0,14; 0,32)
Ómicron BA.4/5	ND	1 836,26 (1 373,92; 2 454,19)	ND	ND	1 604,42 (1 179,06; 2 183,22)	ND

N: Número de participantes con datos disponibles de la población por protocolo.

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (GMT, por sus siglas en inglés); IC: intervalos de confianza; ND: no determinado

HIPRA-HH-5

Este estudio es un ensayo clínico en fase III, abierto, de un solo grupo, multicéntrico y en curso para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de una vacunación de refuerzo con BIMERVAX para la prevención de la COVID-19 en sujetos vacunados con distintas pautas de vacunación primaria, con o sin infecciones previas por COVID-19 no graves. BIMERVAX se administró al menos 91 días después de la última dosis o al menos 30 días después de la infección por COVID-19. Este ensayo clínico en fase III excluyó a las personas que estaban embarazadas, así como a las personas inmunodeprimidas o que habían recibido inmunosupresores en un plazo previo de 12 semanas. Antes del estudio, también se requirió a los individuos un intervalo mínimo de 3 meses después de recibir cualquier inmunoterapia (anticuerpos monoclonales, plasma) .

El análisis intermedio incluye los datos de un total de 2 646 sujetos vacunados con BIMERVAX como dosis de refuerzo en adultos sanos (personas de al menos 16 años de edad) vacunados previamente con vacunas diferentes frente a la COVID-19 (vacunas de ARNm frente a la COVID-19: tozinamerán y elasomerán, y vacunas de vector adenoviral (vacuna frente a la COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinante]) y vacuna frente a la COVID-19 (Ad26.COVS-2-S [recombinante])). De estos, 230 (8 %) sujetos fueron incluidos en la población de análisis de la inmunogenicidad. En el análisis de inmunogenicidad, la población del grupo de la vacuna de ARNm frente a la COVID-19 (tozinamerán) / vacuna de ARNm frente a la COVID-19 (tozinamerán) estuvo formada por todos los participantes de entre 16 y 17 años de edad.

En general, la mediana de edad fue de 34,4 años (intervalo: 16 a 85 años de edad). Los sujetos estaban equilibrados entre sexos, el 52,49 % hombres y el 47,47 % mujeres.

La inmunogenicidad se midió mediante un ensayo de neutralización por Pseudovirus (PBNA) contra la cepa SARS-CoV-2 (D614G) y contra Beta, Delta y Ómicron BA.1. Se analizaron los datos sobre la GMT (media geométrica de los títulos: ID₅₀) al inicio (antes de la administración de la dosis de refuerzo) y el día 14 (2 semanas después de la administración de la dosis de refuerzo).

Tabla 5: Media geométrica de los títulos de anticuerpos neutralizantes (GMT) a los 14 días después del refuerzo con BIMERVAX en personas de 16 años de edad y mayores: análisis por protocolo

	Sensibilizados con ARNm (tozinamerán) 16-17 años de edad N=11		Sensibilizados con vector ad (ChAdOx1-S recombinante) ≥18 años de edad N=40		Sensibilizados con ARNm (elasomerán) ≥18 años de edad N=171	
	GMT	IC del 95 %	GMT	IC del 95 %	GMT	IC del 95 %
Antes del refuerzo						
Cepa 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
Ómicron BA.1	257,99	99,98; 665,71	159,34	94,02; 270,05	221,62	1 55,51; 315,84
Día 14 después del refuerzo						
Cepa 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; 1 9964,72	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; 1 6160,76	2 600,31	1 671,78; 4 044,56	5 811,47	4 180,44; 8 078,87
Ómicron BA.1	5 757,43	2 231,25; 1 4856,19	1 847,41	1 090,05; 3 131,00	4 379,81	3 073,24; 6 241,85

N: Número de participantes con datos disponibles para la variable correspondiente

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos (GMT, por sus siglas en inglés); IC: intervalos de confianza

Adolescentes de 12 a 17 años de edad

La inmunogenicidad de BIMERVAX en personas de 12 a 17 años de edad se evaluó en el ensayo clínico multicéntrico en fase IIb en curso (estudio HIPRA-HH-3).

HIPRA-HH-3

Este estudio es un ensayo clínico en curso en fase IIb, abierto, sin grupo de control, de un solo grupo, multicéntrico y de no inferioridad para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de una vacunación de refuerzo con BIMERVAX en adolescentes de 12 a 17 años de edad. Se administró BIMERVAX al menos 6 meses después de la última dosis de la pauta inicial de vacunación. El estudio HIPRA-HH-3 excluyó a las adolescentes embarazadas, así como a los adolescentes inmunodeprimidos o que hubieran recibido inmunodepresores en los 90 días anteriores. Los participantes con antecedentes conocidos de infección por SARS-CoV-2 fueron excluidos del análisis de inmunogenicidad.

En el momento del análisis intermedio, se había vacunado a un total de 240 participantes adolescentes con una dosis de refuerzo de BIMERVAX. De ellos, 88 fueron aptos para el análisis de inmunogenicidad. El análisis de inmunogenicidad primaria, medido mediante un ensayo de neutralización basado en pseudoviriones (PBNA), comparó la media geométrica de los títulos (GMT) de anticuerpos neutralizantes contra Ómicron BA.1 con las observadas en participantes adultos jóvenes (de 18 a 25 años de edad) del estudio pivotal de fase IIb en adultos (HIPRA-HH-2) al inicio y en el día 14 (2 semanas después de la administración de la dosis de refuerzo). Ningún grupo de participantes incluido en el análisis tenía antecedentes médicos documentados de infección por SARS-CoV-2.

Los datos sobre los títulos de anticuerpos neutralizantes frente a Ómicron BA.1 al inicio (antes de la administración de la dosis de refuerzo) y en el día 14 después de la vacunación figuran en la tabla siguiente.

Tabla 6: Títulos de anticuerpos neutralizantes frente a Ómicron BA.1 14 días después del refuerzo con BIMERVAX en adolescentes de 12 a 17 años de edad (población de inmunogenicidad)

	Estadísticas	Adolescentes (12-15 años de edad) (N = 61)	Adolescents (16-17 años de edad) N = 27	Total (12-17 años de edad) N= 88
Inicio	Media geométrica	1240,77	1457,30	1303,54
	IC del 95 %	894,78; 1720,55	984,9; 2156,3	1016,05; 1672,39
Día 14	Media geométrica	22970,81	26792,00	24081,34
	IC del 95 %	18033,27; 29260,25	20150,31; 35622,86	19741,36; 29375,43
	Aumento medio geométrico del factor multiplicador (GMFR)	18,51	18,38	18,47
	IC del 95 %	13,28; 25,81	13,15; 25,71	14,41; 23,69
	Factor multiplicador de cambio ≥ 4 veces con respecto al inicio, n (%)	54 (88,5)	27 (100)	81 (92)
	IC del 95 %	77,8; 95,3	87,2; 100	84,3; 96,7

N: Número de participantes con datos disponibles para la variable correspondiente

Abreviaturas: GMFR = Aumento medio geométrico del factor multiplicador (GMFR, por sus siglas en inglés); IC: intervalos de confianza

Población de edad avanzada

La inmunogenicidad de BIMERVAX se ha demostrado en la población de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

Población inmunodeprimida

La inmunogenicidad y la seguridad de una dosis de refuerzo de BIMERVAX se evaluaron en un ensayo clínico de fase IIb/III, abierto, de un solo grupo y multicéntrico (HIPRA-HH-4) en adultos con enfermedades inmunodepresoras preexistentes, incluidas las personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con recuentos persistentes de linfocitos T CD4 $<400/\text{mm}^3$ en los últimos 6 meses, trasplante renal con tratamiento inmunosupresor de mantenimiento, hemodiálisis o diálisis peritoneal, deficiencias primarias de anticuerpos en tratamiento sustitutivo con IgG y enfermedad autoinmunitaria en tratamiento con rituximab u ocrelizumab. La dosis de refuerzo de BIMERVAX se administró al menos 91 días después de 3 dosis previas de la vacuna contra la COVID-19 o después de 2 dosis más antecedentes documentados de COVID-19. Se permitió la inclusión de participantes con antecedentes de COVID-19 si se les había diagnosticado al menos 91 días antes del reclutamiento.

Se vacunó a un total de 238 personas con una dosis de refuerzo de BIMERVAX y se analizó a un total de 228 participantes, excluyendo a los que dieron positivo en COVID-19 en los 14 días previos al refuerzo. La mediana de edad fue de 56 años (intervalo: de 21 a 90 años de edad).

La inmunogenicidad se midió mediante un ensayo de neutralización basado en pseudoviriones (PBNA) contra la cepa SARS-CoV-2 (D614G) y contra Beta, y Omicron BA.1 y BA.4/5 hasta 12 meses después de la dosis de refuerzo en todas las afecciones inmunodepresoras estudiadas, excepto en personas con infección por VIH confirmada en las que la inmunogenicidad se midió mediante un ensayo de neutralización del virus (VNA) contra la cepa SARS-CoV-2 (D614G) y contra Omicron BA.2. Una dosis de refuerzo de BIMERVAX mejoró la respuesta inmunitaria humoral en todas las afecciones inmunodepresoras, excepto en las personas con enfermedad autoinmunitaria en tratamiento con rituximab o ocrelizumab. Sin embargo, no se realizó una comparación con personas inmunocompetentes para informar sobre la magnitud de la diferencia potencial en cuanto a las respuestas inmunitarias. Por lo tanto, se desconoce la relevancia clínica de las respuestas inmunitarias notificadas en personas inmunodeprimidas.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con BIMERVAX en uno o más grupos de la población pediátrica en la prevención de la COVID-19 (ver la sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

BIMERVAX XFG.1.1 no se ha evaluado en cuanto a su potencial genotóxico o carcinogénico. No se espera que los componentes de la vacuna tengan un potencial genotóxico o carcinogénico.

Toxicidad reproductiva

Se realizó un estudio de toxicidad para el desarrollo y la reproducción en ratas hembra y macho antes del apareamiento y durante la gestación. BIMERVAX se administró por vía intramuscular (equivalente a una dosis completa para humanos) a ratas hembra en cuatro ocasiones, 21 y 14 días antes del apareamiento y en los días de gestación 9 y 19. A los machos se les administraron tres dosis, 35, 28 y 6 días antes del apareamiento. No se observaron efectos adversos relacionados con la vacuna sobre la fertilidad, el embarazo/lactancia o el desarrollo del embrión/feto y la descendencia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato de sodio dodecahidratado
Dihidrogenofosfato de potasio
Cloruro de sodio
Cloruro de potasio
Agua para preparaciones inyectables

Para el adyuvante, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros ni diluirse.

6.3 Periodo de validez

1 año entre 2 °C y 8 °C.

Antes de su uso, la vacuna puede sacarse del frigorífico una sola vez durante un máximo de 24 horas, a una temperatura que no supere los 25 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el producto en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial monodosis

0,5 ml de emulsión en un vial monodosis (vidrio tipo I) cerrado con un tapón elastomérico tipo I y un precinto de aluminio con cápsula de cierre extraíble de plástico.

Cada vial monodosis contiene 1 dosis de 0,5 ml.

Tamaños de envases: 1, 10 o 20 viales monodosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Jeringa precargada

0,5 ml de emulsión en una jeringa precargada (vidrio de tipo I) con un tapón de émbolo (caucho de clorobutilo) y una cápsula de cierre integrada (caucho de poliisopreno) sin aguja.

Cada jeringa precargada contiene 1 dosis de 0,5 ml.

Tamaños de envases: 1 o 10 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de manipulación y administración

La vacuna debe ser manipulada por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de cada dosis.

Instrucciones aplicables a los viales monodosis

Preparación para su uso:

- La vacuna viene lista para su uso en un vial monodosis.
- La vacuna sin abrir se debe conservar entre 2 °C y 8 °C y conservarse dentro del embalaje exterior para protegerla de la luz.
- Inmediatamente antes de su uso, retire el vial de la vacuna de la caja exterior.

Inspeccione el vial:

- Gire suavemente el vial antes de la retirada de la dosis. No agitar.
- Cada vial contiene una emulsión blanca y homogénea.
- Inspeccione visualmente la vacuna para comprobar si presenta partículas y/o cambio de color antes de la administración. No administre la vacuna en presencia de cualquiera de lo anterior.

Administre la vacuna:

- Cada vial incluye un sobrellenado para garantizar que se pueda extraer una dosis de 0,5 ml. Deseche la vacuna restante en el vial después de extraer la dosis de 0,5 ml.
- Una dosis de 0,5 ml se extrae con una aguja estéril y una jeringa estéril para administrarla mediante inyección intramuscular, preferiblemente en el músculo deltoides de la parte superior del brazo.
- No mezcle la vacuna en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o medicamento.
- No mezcle el exceso de la vacuna de varios viales.

Instrucciones aplicables a las jeringas precargadas

Preparación para su uso:

- La vacuna se presenta lista para su uso.
- La vacuna sin abrir se debe conservar entre 2 °C y 8 °C y conservarse dentro del embalaje exterior para protegerla de la luz.
- Inmediatamente antes de su uso, retire la jeringa precargada de la caja exterior.

Inspeccione la jeringa precargada:

- Gire suavemente la jeringa precargada. No agitar.
- Antes de su uso, compruebe la estanqueidad del sistema de cierre.
- Cada jeringa precargada contiene una emulsión blanca y homogénea.
- Inspeccione visualmente la vacuna para comprobar si presenta partículas y/o cambio de color antes de la administración. No administre la vacuna en presencia de lo anterior.
- No administre la vacuna si la jeringa precargada está dañada.

Administre la vacuna:

- Las agujas no están incluidas en las cajas de jeringas precargadas.
- Utilice una aguja estéril para la inyección intramuscular.
- Con la cápsula de cierre hacia arriba, retírela girándola en sentido antihorario hasta que se suelte. Retire la cápsula con un movimiento lento y constante. No tire de ella mientras la gira.
- Coloque la aguja girándola en sentido horario hasta que quede fijada a la jeringa.
- Destape la aguja cuando esté listo para la administración.
- Administre toda la dosis por vía intramuscular.

Eliminación:

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 30/marzo/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.