

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ 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

IMVANEX sospensione iniettabile
Vaccino antivaiolo (virus vaccinico vivo Ankara modificato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 mL) contiene:

virus vaccinico vivo Ankara modificato – Bavarian Nordic¹, non meno di 5×10^7 TCID₅₀ *

*dose infettante il 50% delle colture tissutali

¹ prodotto in cellule embrionali di pollo

Questo vaccino contiene residui in tracce di gentamicina (vedere paragrafo 4.3).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Sospensione omogenea lievemente lattescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva contro il vaiolo negli adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Questo vaccino deve essere utilizzato in conformità alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Vaccinazione primaria (individui non vaccinati in precedenza contro il vaiolo):

Una prima dose di 0,5 mL deve essere somministrata a una data stabilita.

Una seconda dose di 0,5 mL deve essere somministrata non meno di 28 giorni dopo la prima dose.

Vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

Vaccinazione di richiamo (individui precedentemente vaccinati contro il vaiolo):

Esistono dati inadeguati per determinare il momento idoneo per le dosi di richiamo. Se si considera necessaria una dose di richiamo, deve essere somministrata una dose singola di 0,5 mL.

Vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

Popolazione particolare

I pazienti immunocompromessi (ad es. pazienti con infezione da HIV, pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva) che sono già stati vaccinati contro il vaiolo devono ricevere due dosi di richiamo. La seconda vaccinazione di richiamo deve essere somministrata non meno di 28 giorni dopo la prima dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di IMVANEX nei soggetti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

Eseguire l'immunizzazione tramite iniezione sottocutanea, preferibilmente nel braccio (deltoide).

Per le istruzioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ai residui in tracce (proteine di pollo, benzoni e gentamicina).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono sempre essere prontamente disponibili i trattamenti e la supervisione medica appropriati nella rara evenienza che si manifestino reazioni anafilattiche dopo la somministrazione del vaccino.

L'immunizzazione deve essere rimandata negli individui affetti da una grave malattia febbrile acuta o da un'infezione acuta. La presenza di un'infezione lieve e/o di febbre di lieve entità non deve comportare il rinvio della vaccinazione.

IMVANEX non deve essere somministrato tramite iniezione intravascolare.

L'efficacia protettiva di IMVANEX nei confronti del vaiolo non è stata studiata. Vedere paragrafo 5.1.

È possibile che la risposta immunitaria protettiva non venga indotta in tutti i soggetti vaccinati.

Esistono dati inadeguati per determinare il momento idoneo per le dosi di richiamo.

Una vaccinazione pregressa con IMVANEX può modificare la risposta cutanea al vaccino antivaiolo capace di replicarsi somministrato successivamente, con conseguente risposta cutanea ridotta o assente.

I soggetti con dermatite atopica hanno sviluppato un maggior numero di sintomi locali e generali dopo la vaccinazione (vedere paragrafo 4.8).

Sono stati elaborati i dati di soggetti con infezione da HIV e conte CD4 ≥ 200 cellule/ μ L e ≤ 750 cellule/ μ L. Nei soggetti con infezione da HIV sono state osservate risposte immunitarie minori in confronto ai soggetti sani (vedere paragrafo 5.1). Non vi sono dati sulla risposta immunitaria a IMVANEX in altri soggetti immunosoppressi.

Con due dosi di IMVANEX somministrate a un intervallo di 7 giorni sono state riscontrate risposte immunitarie minori e una reattività locale leggermente maggiore in confronto a due dosi somministrate a distanza di 28 giorni. Devono quindi essere evitati intervalli di dosaggio inferiori a 4 settimane.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con altri vaccini o medicinali. Pertanto la somministrazione concomitante di IMVANEX con altri vaccini deve quindi essere evitata.

La somministrazione concomitante del vaccino con una qualsiasi immunoglobulina, compresa l'immunoglobulina anti-vaccinia (*vaccinia immune globulin*, VIG), non è stata studiata e deve essere evitata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di IMVANEX in donne in gravidanza sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di IMVANEX durante la gravidanza, a meno che non si ritenga che il possibile beneficio in termini di prevenzione del vaiolo superi il potenziale rischio.

Allattamento

Non è noto se IMVANEX sia escreto nel latte materno.

È preferibile evitare l'uso di IMVANEX durante l'allattamento, a meno che non si ritenga che il possibile beneficio in termini di prevenzione del vaiolo superi il potenziale rischio.

Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato alcuna compromissione della fertilità femminile e maschile.

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

Alcuni effetti indesiderati riportati nel paragrafo 4.8 possono alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari (ad es. capogiro).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di IMVANEX è stata determinata in 14 studi clinici nei quali 1.547 soggetti naïve al virus vaccinico hanno ricevuto due dosi 1×10^8 TCID₅₀ a distanza di quattro settimane, mentre 534 soggetti che avevano già ricevuto il virus vaccinico e IMVANEX hanno ricevuto una singola dose di richiamo.

Le reazioni avverse osservate più comunemente negli studi clinici sono state reazioni della sede di iniezione e reazioni sistemiche comuni tipiche dei vaccini, di entità da lieve a moderata, che si sono risolte spontaneamente entro sette giorni dopo la vaccinazione.

Le percentuali di reazioni avverse segnalate dopo ogni dose di vaccino (1^a, 2^a o richiamo) sono state simili.

Riassunto tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse di tutti gli studi clinici sono elencate nell'ordine seguente:

molto comune ($\geq 1/10$)

comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Tabella 1: Reazioni avverse segnalate negli studi clinici completati con IMVANEX (N = 2.901 soggetti)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)
Infezioni ed infestazioni	-	-	Rinofaringite Influenza Sinusite Infezione delle vie respiratorie superiori
Patologie del sistema emolinfopoietico	-	-	Linfadenopatia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	-	Disturbo dell'appetito	-
Disturbi psichiatrici	-	-	Disturbo del sonno
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro	Parestesia Neuropatia sensoriale periferica
Patologie dell'occhio	-	-	Congiuntivite
Patologie dell'orecchio e del labirinto	-	-	Vertigine
Patologie cardiache	-	-	Tachicardia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	-	-	Dolore faringolaringeo Rinite Tosse
Patologie gastrointestinali	Nausea		Diarrea Vomito Bocca secca Dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	-	-	Eruzione cutanea Prurito Dermatite Ecchimosi Iperidrosi Sudorazione notturna Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Dolore alle estremità Artralgia	Dorsalgia Rigidità muscoloscheletrica Cervicalgia Spasmi muscolari Debolezza muscolare Dolore muscoloscheletrico
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore nella sede di iniezione Eritema nella	Ematoma nella sede di iniezione Calore della sede di iniezione	Alterazione di colore della sede di iniezione Irritazione della sede di

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)
	sede di iniezione: Gonfiore nella sede di iniezione Indurimento nella sede di iniezione Prurito nella sede di iniezione Affaticamento	Nodulo nella sede di iniezione Brividi Piressia	iniezione Emorragia nella sede di iniezione Infiammazione della sede di iniezione Parestesia nella sede di iniezione Reazione della sede di iniezione Eruzione cutanea nella sede di iniezione Anestesia nella sede di somministrazione Disturbi dei movimenti nella sede di iniezione Edema periferico Vampate Dolore ascellare Malessere Astenia
Esami diagnostici	-	Aumento della temperatura corporea Aumento della troponina I	Aumento degli enzimi epatici Riduzione della conta leucocitaria
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	-	-	Contusione

Soggetti con dermatite atopica (DA)

In uno studio clinico non controllato verso placebo, volto a paragonare la sicurezza di IMVANEX in soggetti con DA e in individui sani, nei soggetti affetti da DA sono stati osservati eritema (61,2%) e gonfiore (52,2%) nella sede di iniezione con una frequenza maggiore in confronto ai soggetti sani (rispettivamente 49,3% e 40,8%). I seguenti sintomi generali sono stati segnalati più frequentemente in soggetti affetti da DA in confronto agli individui sani: cefalea (33,1% vs. 24,8%), mialgia (31,8% vs. 22,3%), brividi (10,7% vs. 3,8%), nausea (11,9% vs. 6,8%) e affaticamento (21,4% vs. 14,4%).

Il 7% dei soggetti affetti da DA inclusi negli studi clinici con IMVANEX ha manifestato un'esacerbazione o un peggioramento delle condizioni cutanee durante lo studio.

Eruzione cutanea

IMVANEX può scatenare eruzioni cutanee locali o più diffuse. Eventi di eruzione cutanea successiva alla vaccinazione con IMVANEX (osservata nello 0,62% dei soggetti) tendono a manifestarsi prevalentemente nei primi giorni successivi alla vaccinazione, sono di entità da lieve a moderata e si risolvono generalmente senza sequele.

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](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino, altri vaccini antivirali, codice ATC: J07BX

Efficacia negli animali

Gli studi condotti su primati non umani hanno dimostrato che la vaccinazione con IMVANEX ha indotto una risposta immunitaria e un'efficacia protettiva comparabili ai vaccini anti-vaiolo tradizionali utilizzati per l'eradicazione del vaiolo e ha protetto gli animali dalla malattia grave associata all'infezione sperimentale di una dose letale di virus del vaiolo della scimmia. Come con i vaccini anti-vaiolo tradizionali, nei primati vaccinati con IMVANEX è stata dimostrata una riduzione significativa sia della mortalità che della morbilità (carica virale, calo ponderale, numero di lesioni vaiolose ecc.) in confronto ai controlli non vaccinati.

Immunogenicità nell'uomo

Percentuali di sieroconversione in popolazioni naïve al virus vaccinico sane e particolari

La popolazione di studio naïve al virus vaccinico comprendeva sia soggetti sani, sia soggetti con infezione da HIV e dermatite atopica, ai quali sono state somministrate 2 dosi di IMVANEX a distanza di 4 settimane. La sieroconversione nei soggetti naïve al virus vaccinico è stata definita come comparsa di titoli anticorpali uguali o superiori al valore soglia del test dopo la somministrazione di due dosi di IMVANEX. Di seguito sono riportate le percentuali di sieroconversione determinate tramite ELISA e PRNT:

SCR - ELISA			Giorno 7/14 ¹	Giorno 28 ¹	Giorno 42 ¹
Studio	Condizioni di salute	N	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)
POX-MVA-005 ²	Sani	183	70,9 (63,7; 77,4)	88,9 (83,4; 93,1)	98,9 (96,0; 99,9)
POX-MVA-008 ³	Sani	194	12,5 (8,1; 18,2)	85,4 (79,6; 90,1)	98,5 (95,5; 99,7)
	DA	257	22,9 (17,8; 28,6)	85,4 (80,5; 89,5)	97,3 (94,5; 98,9)
POX-MVA-009 ⁴	Sani	66	69,7 (57,1; 80,4)	72,2 (60,4; 83,0)	96,8 (89,0; 99,6)
POX-MVA-011 ²	Sani	88	29,6 (20,0; 40,8)	83,7 (74,2; 90,8)	98,7 (93,1; 100)
	HIV	351	29,2 (24,3; 34,5)	67,5 (62,1; 72,5)	96,2 (93,4; 98,0)

SCR - PRNT			Giorno 7/14 ¹	Giorno 28 ¹	Giorno 42 ¹
Studio	Condizioni di salute	N	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)
POX-MVA-005 ²	Sani	183	45,1 (37,7; 52,6)	56,7 (49,1; 64,0)	89,2 (83,7; 93,4)
POX-MVA-008 ³	Sani	194	5,4 (2,6; 9,8)	24,5 (18,6; 31,2)	86,6 (81,0; 91,1)
	DA	257	5,6 (3,1; 9,3)	26,8 (21,4; 32,7)	90,3 (86,0; 93,6)
POX-MVA-009 ⁴	Sani	66	12,1 (5,4; 22,5)	10,6 (4,4; 20,6)	82,5 (70,9; 90,9)
POX-MVA-011 ²	Sani	88	11,1 (5,2; 20,0)	20,9 (12,9; 31,0)	77,2 (66,4; 85,9)

SCR - PRNT			Giorno 7/14 ¹	Giorno 28 ¹	Giorno 42 ¹
Studio	Condizioni di salute	N	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)
	HIV	351	15,7 (11,9; 20,1)	22,5 (18,1; 27,4)	60,3 (54,7; 65,8)

¹Il giorno 7/14 corrisponde a 1 o 2 settimane dopo la prima dose di IMVANEX (intervallo di osservazione il giorno 7 solo negli studi POX-MVA-008 e POX-MVA-011; mentre in POX-MVA-005 la prima analisi post-vaccinazione è stata effettuata il giorno 14); il giorno 28 corrisponde a 4 settimane dopo la prima dose di IMVANEX; il giorno 42 corrisponde a 2 settimane dopo la seconda dose di IMVANEX; SCR = percentuale di sieroconversione (*seroconversion rate*); ² serie completa di analisi (*full analysis set*, FAS); ³ serie di analisi per protocollo (*per protocol analysis set*, PPS), ⁴ percentuali di sieropositività

Percentuali di sieroconversione in popolazioni precedentemente esposte al virus vaccिनico sane e particolari

Nei soggetti precedentemente esposti al virus vaccिनico, la sieroconversione è stata definita come aumento di almeno due volte dei titoli al basale dopo una singola vaccinazione con IMVANEX.

SCR - ELISA			Giorno 0 ¹	Giorno 7/14 ¹	Giorno 28 ¹	Giorno 42 ¹
Studio	Condizioni di salute	N	SCR %	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)
POX-MVA-005 ²	Sani	200	-	95,5 (91,6; 97,9)	93,0 (88,5; 96,1)	ND
POX-MVA-024 ²	Sani	61	-	83,6 (71,9; 91,8)	79,7 (67,2; 89,0)	ND
POX-MVA-011 ²	Sani	9	-	62,5 (24,5; 91,5)	100 (63,1; 100)	100 (59,0; 100,0)
	HIV	131	-	57,3 (48,1; 66,1)	76,6 (68,2; 83,7)	92,7 (86,6; 96,6)

SCR - PRNT			Giorno 0 ¹	Giorno 7/14 ¹	Giorno 28 ¹	Giorno 42 ¹
Studio	Condizioni di salute	N	SCR %	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)
POX-MVA-005 ²	Sani	200	-	78,5 (72,2; 84,0)	69,8 (63,0; 76,1)	ND
POX-MVA-024 ²	Sani	61	-	73,8 (60,9; 84,2)	71,2 (57,9; 82,2)	ND
POX-MVA-011 ²	Sani	9	-	75,0 (34,9; 96,8)	62,5 (24,5; 91,5)	85,7 (42,1; 99,6)
	HIV	131	-	46,0 (37,0; 55,1)	59,7 (50,5; 68,4)	75,6 (67,0; 82,9)

¹Il giorno 0 corrisponde al giorno della vaccinazione con IMVANEX; il giorno 7/14 corrisponde a 1 o 2 settimane dopo la vaccinazione con IMVANEX (prima analisi dopo la vaccinazione il giorno 7 nello studio POX-MVA-011 e il giorno 14 negli studi POX-MVA-005 e POX-MVA-024); il giorno 28 corrisponde a 4 settimane dopo la vaccinazione con IMVANEX; SCR = percentuale di sieroconversione (*seroconversion rate*); ² serie completa di analisi (*full analysis set*, FAS)

Immunogenicità a lungo termine nell'uomo

Attualmente sono disponibili dati limitati sull'immunogenicità a lungo termine per un periodo di 24 mesi dopo la vaccinazione primaria con IMVANEX di soggetti naïve al virus vaccिनico:

Mese	N	ELISA		PRNT	
		SCR % (IC 95%)	GMT (IC 95%)	SCR % (IC 95%)	GMT (IC 95%)
2	178	98,9 (96,0; 99,9)	328,7 (288,5; 374,4)	86,0 (80,0; 90,7)	34,0 (26,4; 43,9)
6	178	73,0 (65,9; 79,4)	27,9 (20,7; 37,6)	65,2 (57,7; 72,1)	7,2 (5,6; 9,4)
24*	92	71,7 (61,4; 80,6)	23,3 (15,2; 35,9)	5,4 (1,8; 12,2)	1,3 (1,0; 1,5)

ELISA = test di immunoassorbimento enzimatico (*enzyme-linked immunosorbent assay*); GMT= media geometrica del titolo (*geometric mean titre*); N = numero di soggetti nel gruppo di studio in questione; PRNT = test di neutralizzazione-riduzione delle placche (*plaque reduction neutralisation test*); SCR = percentuale di sieroconversione (*seroconversion rate*);

*rappresenta le percentuali di sieropositività

Dose di richiamo

Due studi clinici hanno dimostrato che IMVANEX è in grado di richiamare una memoria immunologica preesistente indotta molto tempo prima da vaccini antivaiolo autorizzati oppure due anni prima da IMVANEX.

Immunizzazione primaria	ELISA	N	Giorno 0 ¹		N	Giorno 7 ¹		Giorno 14 ¹	
			S+ %	GMT		S+ %	GMT	S+ %	GMT
2 dosi di IMVANEX		92	72	23	75	100	738	100	1688
Vaccino antivaiolo autorizzato		200	79	39	195	-	-	98	621
	PRNT	N	S+ %	GMT	N	S+ %	GMT	S+ %	GMT
2 dosi di IMVANEX			92	5,4		1	75	92	54
Vaccino antivaiolo autorizzato		200	77	22	195	-	-	98	190

¹Il giorno 0 corrisponde al giorno della vaccinazione di richiamo con IMVANEX (*pre-booster*); i giorni 7 e 14 corrispondono a 1 o 2 settimane dopo la vaccinazione di richiamo con IMVANEX; N = numero di soggetti nel gruppo di studio in questione; ELISA = test di immunoassorbimento enzimatico (*enzyme-linked immunosorbent assay*); PRNT = test di neutralizzazione-riduzione delle placche (*plaque reduction neutralisation test*); S+ = percentuale di sieropositività; GMT = media geometrica del titolo (*geometric mean titre*)

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con IMVANEX in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione dell'infezione da virus del vaiolo tramite immunizzazione attiva contro l'infezione da virus del vaiolo e la malattia che ne deriva (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali".

Ciò significa che data la scomparsa del vaiolo nel mondo non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agencia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

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 di tossicità a dosi ripetute, tolleranza locale, fertilità femminile, tossicità embrio-fetale e postnatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trometamolo
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo vaccino non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo lo scongelamento, il vaccino deve essere usato immediatamente. Tuttavia, la stabilità fisico-chimica in corso d'uso è stata dimostrata per 12 ore se conservato a 2°C-8°C al buio.
Non ricongelare un flaconcino scongelato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore (-20°C ± 5°C)
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 mL di sospensione in un flaconcino (vetro tipo I) con tappo (gomma bromobutilica).

Confezione da 20.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Attendere che il vaccino abbia raggiunto la temperatura ambiente prima dell'uso. Prima dell'uso, scuotere leggermente il flaconcino per almeno 30 secondi.

Prima dell'uso, la sospensione deve essere ispezionata a vista per escludere la presenza di particelle o di alterazioni del colore. Se il flaconcino si presenta in qualsiasi modo danneggiato o se si osservano particelle e/o alterazioni dell'aspetto fisico, il vaccino deve essere eliminato.

Prelevare una dose di 0,5 mL in una siringa per preparazioni iniettabili.

Il vaccino 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

Bavarian Nordic A/S
Hejreskovvej 10a
DK-3490 Kvistgaard

Danimarca

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

EU/1/13/855/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE (I) 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**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

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

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

Bavarian Nordic A/S
Hejreskovvej 10 A, Kvistgård, 3490, Danimarca

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

Bavarian Nordic A/S
Hejreskovvej 10 A, Kvistgård, 3490, Danimarca

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)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro sei mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato 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 al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
POX-MVA-013: studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, di fase III, volto a determinare l'immunogenicità e la sicurezza di tre lotti di produzione consecutivi del vaccino antivaiole MVA-BN in soggetti sani, naïve al virus vaccinico	Rapporto finale sullo studio clinico Q4 2016
POX-MVA-006: studio randomizzato di non inferiorità, in aperto, di fase III, volto a confrontare l'immunogenicità di IMVAMUNE (MVA-BN) con il vaccino antivaiole convenzionale ACAM2000 in soggetti sani naïve al virus vaccinico di età compresa tra 18 e 40 anni	Rapporto finale sullo studio clinico Q4 2017

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali, pertanto ai sensi dell'articolo 14, par. 8 del regolamento (CE) 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Per confermare la validità delle affermazioni del richiedente in merito alle variazioni nel tempo dei titoli anticorpali, il richiedente stesso deve presentare rapporti sullo stato di avanzamento delle analisi sierologiche aggiuntive degli studi clinici futuri.	Rapporto annuale sullo stato di avanzamento nel contesto di ogni richiesta annuale di revisione
Per garantire un monitoraggio idoneo della sicurezza e/o dell'efficacia, il richiedente deve condurre i seguenti studi per ottenere dati relativi all'uso di IMVANEX come vaccino profilattico e/o in caso di ritorno in circolazione del vaiolo. <ul style="list-style-type: none"> • POX-MVA-038: studio post-autorizzazione osservazionale, non interventistico, sulla sicurezza della vaccinazione profilattica con IMVANEX per [descrizione della popolazione da sottoporre a vaccinazione] • POX-MVA-039: studio post-autorizzazione osservazionale, non interventistico, sulla sicurezza ed efficacia della vaccinazione profilattica con IMVANEX dopo la ricomparsa di infezioni dovute al ritorno in circolazione del vaiolo 	Rapporto annuale sullo stato di avanzamento nel contesto di ogni richiesta annuale di revisione

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DA 20 FLACONCINI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMVANEX sospensione iniettabile
Vaccino antivaiole (virus vaccinico vivo Ankara modificato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 dose (0,5 mL) ha un titolo non inferiore a 5×10^7 TCID₅₀ (TCID₅₀ = dose infettante il 50% delle colture cellulari)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Trometamolo
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile.

20 flaconcini monodose.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Scongelare a temperatura ambiente. Scuotere leggermente per almeno 30 secondi.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in congelatore al di sotto di 20°C al riparo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bavarian Nordic A/S
Hejreskovvej 10a
3490 Kvistgaard
Danimarca

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

EU/1/13/855/001

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMVANEX® sospensione iniettabile
Vaccino antivaiole

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose (0,5 mL)

6. ALTRO

Conservare in congelatore al di sotto di 20°C al riparo dalla luce.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

IMVANEX sospensione iniettabile

Vaccino antivaiolo (virus vaccinico vivo Ankara modificato)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è IMVANEX e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato IMVANEX
3. Come viene somministrato IMVANEX
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare IMVANEX
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è IMVANEX e a cosa serve

IMVANEX è un vaccino che viene utilizzato per prevenire l'infezione da vaiolo negli adulti.

Quando a una persona viene somministrato il vaccino, il sistema immunitario (cioè il sistema di difese naturali dell'organismo) produce i propri fattori protettivi, gli anticorpi, contro il virus del vaiolo. IMVANEX non contiene il virus del vaiolo e non è in grado di diffondersi o di causare il vaiolo.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato IMVANEX

IMVANEX non le deve essere somministrato:

- se in passato ha avuto un'improvvisa reazione allergica potenzialmente fatale a uno qualsiasi dei componenti di IMVANEX (elencati al paragrafo 6) o alle proteine di pollo, alla benzonasi o alla gentamicina, che possono essere presenti nel vaccino in quantità minime.
- se è malato e ha la febbre alta. In tal caso, il medico rimanderà la vaccinazione finché non si sente meglio. In presenza di un'infezione di poca importanza, come un raffreddore, non è in genere necessario rimandare la vaccinazione; consulti però innanzitutto il medico o l'infermiere.

Avvertenze e precauzioni

Informi il medico o l'infermiere prima che le venga somministrato IMVANEX:

- se soffre di dermatite atopica (vedere paragrafo 4).
- se, a causa di un'infezione da HIV o di una qualsiasi altra malattia o trattamento, ha il sistema immunitario indebolito

Non sono stati condotti studi per verificare la protezione offerta da IMVANEX nei confronti del vaiolo.

È possibile che IMVANEX non offra una protezione completa a tutte le persone vaccinate.

Una vaccinazione precedente con IMVANEX può modificare la risposta cutanea al vaccino antivaiolo capace di replicarsi somministrato successivamente e causare una risposta cutanea ridotta o assente.

Altri medicinali o vaccini e IMVANEX

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale o se recentemente le è stato somministrato qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico. L'uso di questo vaccino non è raccomandato durante la gravidanza e l'allattamento. Tuttavia, il medico valuterà se il possibile beneficio in termini di prevenzione del vaiolo superi i potenziali rischi della somministrazione del vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non esistono dati sugli effetti di IMVANEX sulla capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. È comunque possibile che si manifesti uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati al paragrafo 4 e alcuni di questi possono alterare la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari (ad es. capogiro).

IMVANEX contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

3. Come viene somministrato IMVANEX

Questo vaccino può essere somministrato indipendentemente dal fatto che abbia già ricevuto o meno una vaccinazione antivaiolo in passato.

Il vaccino viene iniettato dal medico o dall'infermiere sotto la pelle, preferibilmente nel braccio. Il vaccino non deve essere iniettato in un vaso sanguigno.

Se non è mai stato vaccinato contro il vaiolo

- Riceverà due iniezioni.
- La seconda iniezione verrà effettuata non meno di 28 giorni dopo la prima.
- Si assicuri di completare il ciclo di vaccinazioni comprendente due iniezioni.

Se in passato è già stato vaccinato contro il vaiolo

- Riceverà una iniezione.
- Se il suo sistema immunitario è indebolito riceverà due iniezioni e la seconda iniezione verrà effettuata non meno di 28 giorni dopo la prima.

Se dimentica di farsi somministrare IMVANEX

Se dimentica un appuntamento per l'iniezione, informi il medico o l'infermiere e si procuri un nuovo appuntamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo vaccino, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Contatti immediatamente un medico o si rechi immediatamente al pronto soccorso dell'ospedale più vicino se dovesse comparire uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- difficoltà a respirare
- capogiro
- gonfiore del viso e del collo.

Questi sintomi possono essere segni di una reazione allergica grave.

Altri effetti indesiderati

Se soffre già di dermatite atopica possono verificarsi reazioni locali alla pelle più intense (come arrossamento, gonfiore e prurito) e altri sintomi generali (come mal di testa, dolore muscolare, nausea o stanchezza), oltre a un peggioramento delle condizioni della pelle.

Gli effetti indesiderati segnalati più comunemente sono stati a carico della sede di iniezione. La maggior parte è stata di entità da lieve a moderata e si è risolta entro sette giorni senza alcun trattamento.

Informi il medico se si manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- mal di testa,
- dolore ai muscoli,
- nausea,
- stanchezza
- dolore, arrossamento, gonfiore, indurimento o prurito nella sede di iniezione.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- brividi,
- febbre,
- capogiro,
- dolore alle articolazioni, dolore alle estremità,
- perdita dell'appetito,
- calore, lividi o un nodulo nella sede di iniezione,
- aumento dei parametri di laboratorio relativi al cuore (come la troponina I).

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- infezione al naso e alla gola, influenza, sinusite, infezione delle vie aeree superiori,
- gonfiore dei linfonodi,
- anomalie del sonno,
- sensazioni anomale a carico della pelle e dei nervi periferici,
- occhi irritati,
- sensazione di giramento (vertigine),
- battito cardiaco accelerato,
- mal di schiena, crampi muscolari, rigidità, debolezza o dolore, dolore al collo,
- mal di gola, naso che cola, tosse,
- dolore addominale, diarrea, bocca secca, vomito,
- eruzione cutanea, prurito, infiammazione cutanea, lividi, sudorazione, sudorazione notturna, orticaria,
- alterazione del colore, irritazione, infiammazione, sensazione anomala a carico della pelle, reazione, sanguinamento, eruzione cutanea o rigidità nella sede di iniezione,

- vampate, dolore all'ascella, sensazione di malessere, debolezza, gonfiore alle estremità ad es. alla caviglia, aumento degli enzimi epatici, riduzione della conta dei globuli bianchi,
- aumento degli enzimi epatici, riduzione della conta dei globuli bianchi.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare IMVANEX

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore al di sotto di 20°C. Non ricongelare il vaccino dopo che è stato scongelato. Dopo lo scongelamento, il vaccino deve essere usato immediatamente.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene IMVANEX

Una dose (0,5 mL) contiene:

il principio attivo è il virus vaccinico vivo Ankara modificato – Bavarian Nordic¹, non meno di 5×10^7 TCID₅₀*

*dose infettante il 50% delle colture tissutali

¹prodotto in cellule embrionali di pollo

Gli altri componenti sono: trometamolo, sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.

Questo vaccino contiene residui in tracce di gentamicina e benzonasi.

Descrizione dell'aspetto di IMVANEX e contenuto della confezione

Una volta che il vaccino congelato sia stato scongelato, IMVANEX è una sospensione iniettabile omogenea di colore lievemente lattiginoso.

IMVANEX è fornito sotto forma di sospensione iniettabile in un flaconcino (0,5 mL).

IMVANEX è disponibile in una confezione contenente 20 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Bavarian Nordic A/S

Hejreskovvej 10A,

3490 Kvistgaard

Danimarca

tel +45 3326 8383

fax +45 3326 8380

e-mail regulatory@bavarian-nordic.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali".
Ciò significa che per motivi scientifici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per la preparazione e la somministrazione del vaccino

Attendere che il vaccino abbia raggiunto la temperatura ambiente prima dell'uso. Scuotere leggermente prima dell'uso. Prima della somministrazione, controllare a vista la sospensione. In presenza di particelle e/o aspetto anomalo, il vaccino deve essere eliminato.

Prelevare una dose di 0,5 mL con una siringa per preparazioni iniettabili.

Dopo lo scongelamento, il vaccino deve essere usato immediatamente. Tuttavia, la stabilità fisico-chimica durante l'uso è stata dimostrata per 12 ore se conservato a 2°C-8°C al buio.

Non ricongelare il vaccino dopo che è stato scongelato.

In assenza di studi di compatibilità, questo vaccino non deve essere miscelato con altri vaccini.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI PRESENTATE DALL'AGENZIA
EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali**

A seguito dell'esame della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP ritiene che il rapporto rischi-benefici sia favorevole per raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).