

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ 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

IMVANEX suspensión inyectable

Vacuna antivariólica (virus vivo modificado de la viruela vacunoide Ankara)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis (0,5 ml) contiene:

Virus vivo modificado de la viruela vacunoide Ankara - Bavarian Nordic¹, no menos de 5×10^7 DICT₅₀*

* Dosis infecciosa de cultivo de tejidos 50 %.

¹ Producido en células de embrión de pollo.

Esta vacuna contiene residuos vestigiales de gentamicina (ver sección 4.3).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.

Suspensión homogénea de color lechoso pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inmunización activa contra la viruela en adultos (ver secciones 4.4 y 5.1).

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Vacunación primaria (individuos que no han sido vacunados previamente contra la viruela):

Debe administrarse una primera dosis de 0,5 ml en una fecha seleccionada.

Debe administrarse una segunda dosis de 0,5 ml no menos de 28 días después de la primera dosis.

Ver secciones 4.4 y 5.1.

Vacunación de refuerzo (individuos que han sido vacunados previamente contra la viruela):

Se dispone de datos inadecuados para determinar el momento oportuno de las dosis de refuerzo. Si se considera necesaria una dosis de refuerzo, debe administrarse una dosis única de 0,5 ml.

Ver secciones 4.4 y 5.1.

Población especial:

Los pacientes inmunodeprimidos (p. ej., infectados por el VIH o tratados con inmunosupresores) que han sido vacunados anteriormente contra la viruela deben recibir dos dosis de refuerzo. La segunda vacunación de refuerzo debe administrarse no menos de 28 días después de la primera dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de IMVANEX en individuos menores de 18 años.

Forma de administración

La inmunización debe efectuarse mediante inyección subcutánea, preferiblemente en la parte superior del brazo (deltoides).

Para consultar las instrucciones de administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a los residuos vestigiales (proteínas del pollo, benzonasa y gentamicina).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como con todas las vacunas inyectables, debe disponerse de forma inmediata de tratamiento y supervisión médicos adecuados por si se produjeren casos raros de reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

La inmunización debe posponerse en los individuos que padezcan una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección de poca importancia o fiebre de bajo grado no debería ocasionar el aplazamiento de la vacunación.

IMVANEX no debe administrarse mediante inyección intravascular.

No se ha estudiado la eficacia de IMVANEX en cuanto a protección contra la viruela. Ver sección 5.1.

Es posible que no induzca una respuesta inmunitaria protectora en todas las personas vacunadas.

Se dispone de datos inadecuados para determinar el momento oportuno de las dosis de refuerzo.

La vacunación previa con IMVANEX puede modificar la respuesta cutánea ("prendimiento") a vacunas antivariólicas con virus capaces de replicarse administradas posteriormente y causar un prendimiento reducido o ausente de las mismas.

Los individuos con dermatitis atópica presentaron más síntomas locales y generales tras la vacunación (ver sección 4.8).

Se han generado datos en individuos infectados por el VIH con recuentos de CD4 ≥ 200 células/ μ l y ≤ 750 células/ μ l. Se han observado datos de menor respuesta inmunitaria en los individuos infectados por el VIH en comparación con los individuos sanos (ver sección 5.1). No se dispone de datos sobre la respuesta inmunitaria a IMVANEX en otros individuos inmunodeprimidos.

Dos dosis de IMVANEX administradas con un intervalo de separación de 7 días mostraron respuestas inmunitarias más bajas y una reactogenicidad local ligeramente mayor que dos dosis administradas con un intervalo de separación de 28 días. Por lo tanto, deben evitarse los intervalos de dosificación inferiores a 4 semanas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con otras vacunas ni otros medicamentos. Por lo tanto, debe evitarse la administración concomitante de IMVANEX con otras vacunas.

No se ha estudiado y, por consiguiente, debe evitarse la administración concomitante de la vacuna con cualquier inmunoglobulina, incluida la inmunoglobulina contra la viruela vacunoide (IGV).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de IMVANEX en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, debe evitarse el uso de IMVANEX durante el embarazo a menos que se considere que el posible beneficio en cuanto a prevención de la viruela supera el riesgo potencial.

Lactancia

Se desconoce si IMVANEX se excreta en la leche materna.

IMVANEX debe evitarse durante la lactancia a menos que se considere que el posible beneficio en cuanto a prevención de la viruela supera el riesgo potencial.

Fertilidad:

Los estudios en animales no mostraron datos indicativos de deterioro de la fertilidad femenina ni masculina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunas de las reacciones adversas mencionadas en la sección 4.8 pueden afectar a la capacidad para conducir o manejar maquinaria (p. ej., mareo).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de IMVANEX se ha evaluado en 16 ensayos clínicos en los que a 1855 individuos que nunca habían recibido viruela vacunoide se les administraron dos dosis de 1×10^8 DICT₅₀ separadas por un intervalo de cuatro semanas, mientras que a 534 individuos que ya habían recibido previamente virus vacunal e IMVANEX se les administró una única dosis de refuerzo.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos fueron reacciones en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas comunes típicamente asociadas a las vacunas, que fueron de intensidad leve a moderada y se resolvieron sin intervención en un plazo de siete días tras la vacunación.

Las tasas de reacciones adversas notificadas después de cada dosis de vacuna (1^a, 2^a o refuerzo) fueron similares.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas de todos los ensayos clínicos se enumeran conforme a la siguiente clasificación de frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos finalizados con IMVANEX (N = 3445 sujetos)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Infecciones e infestaciones	-	-	Nasofaringitis Gripe Infección de las vías respiratorias altas	Sinusitis Conjuntivitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	-	-	Linfadenopatía	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	-	Trastorno del apetito	-	-
Trastornos psiquiátricos	-	-	Trastorno del sueño	-
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	Parestesias	Neuropatía sensorial periférica
Trastornos del oído y del laberinto	-	-	Vértigo	-
Trastornos cardíacos	-	-	-	Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	-	-	Dolor faringolaríngeo Rinitis Tos	-
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	-	Diarrea Vómitos Sequedad de boca Dolor abdominal	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	-	-	Exantema Prurito Dermatitis Decoloración cutánea Equimosis Hiperhidrosis Urticaria	Sudores nocturnos Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgias	Dolor en una extremidad Artralgias	Dolor de espalda Dolor en el cuello Rigidez musculoesquelética Espasmos musculares	Dolor musculoesquelético Debilidad muscular
Trastornos generales y	Dolor en el	Decoloración en el	Irritación en el lugar de	Edema periférico

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
alteraciones en el lugar de administración	lugar de la inyección Eritema en el lugar de la inyección Induración en el lugar de la inyección Tumefacción en el lugar de la inyección Prurito en el lugar de la inyección Fatiga	lugar de la inyección Nódulo en el lugar de la inyección Hematoma en el lugar de la inyección Calor en el lugar de la inyección Escalofríos Tumefacción bajo el brazo	la inyección Hemorragia en el lugar de la inyección Exfoliación en el lugar de la inyección Parestesias en el lugar de la inyección Inflamación en el lugar de la inyección Reacción en el lugar de la inyección Exantema en el lugar de la inyección Anestesia en el lugar de la aplicación Rubor Dolor axilar Dolor torácico Astenia Malestar general	
Exploraciones complementarias	-	Aumento de la temperatura corporal Aumento de la troponina I Pirexia	Aumento de las enzimas hepáticas Disminución del recuento leucocitario Disminución del volumen plaquetario medio Aumento del recuento leucocitario	-
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	-	-	Contusión	-

Individuos con dermatitis atópica (DA)

En un ensayo clínico no controlado con placebo en el que se comparó la seguridad de IMVANEX entre individuos con DA e individuos sanos, los individuos con DA refirieron eritema (61,2 %) y tumefacción (52,2 %) en el lugar de la inyección con mayor frecuencia que los individuos sanos (49,3 % y 40,8 %, respectivamente). Los siguientes síntomas generales se notificaron más frecuentemente en los individuos con DA que en los individuos sanos: cefalea (33,1 % frente a 24,8 %), mialgias (31,8 % frente a 22,3 %), escalofríos (10,7 % frente a 3,8 %), náuseas (11,9 % frente a 6,8 %) y fatiga (21,4 % frente a 14,4 %). El 7 % de los individuos con DA en los ensayos clínicos con IMVANEX sufrieron una exacerbación o un empeoramiento de su problema cutáneo durante el transcurso del ensayo.

Exantema

IMVANEX puede desencadenar exantemas locales o erupciones más diseminadas. Los episodios de exantema después de la vacunación (casos relacionados observados en el 0,64 % de los sujetos) con IMVANEX tienden a aparecer durante los primeros días posteriores a la vacunación, son de intensidad leve a moderada y suelen resolverse sin secuelas.

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 [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacuna, otras vacunas virales, código ATC: J07BX

Eficacia en los animales

Los estudios en primates no humanos (PNH) han demostrado que la vacunación con IMVANEX induce una respuesta inmunitaria y una eficacia en cuanto a protección similares a las de las vacunas tradicionales contra la viruela que se utilizaron para erradicar dicha enfermedad y protege a los PNH de la enfermedad grave asociada con una exposición letal al virus de la viruela simio. Tal como se ha observado con las vacunas tradicionales contra la viruela, en los PNH vacunados con IMVANEX se demostró una reducción significativa de la mortalidad y la morbilidad (carga viral, pérdida de peso, número de lesiones de viruela, etc.) en comparación con los controles no vacunados.

Inmunogenicidad en los seres humanos

Tasas de seroconversión en poblaciones sanas y especiales nunca expuestas al virus vacunal

La población del estudio que nunca había sido expuesta al virus vacunal estaba formada por individuos sanos y por individuos con infección por el VIH y DA que recibieron 2 dosis de IMVANEX separadas por un intervalo de 4 semanas. Las tasas de seroconversión en los individuos que nunca habían sido expuestos al virus vacunal se definieron como la aparición de títulos de anticuerpos iguales o superiores al valor de corte del ensayo tras la recepción de dos dosis de IMVANEX. La seroconversión determinada mediante ELISA y PRNT fue la siguiente:

TSC - ELISA			Día 7/14 ¹	Día 28 ¹	Día 42 ¹
Estudio	Estado de salud	N	TSC % (IC del 95 %)	TSC % (IC del 95 %)	TSC % (IC del 95 %)
POX-MVA-005 ²	Sanos	183	70,9 (63,7,77,4)	88,9 (83,4, 93,1)	98,9 (96,0,99,9)
POX-MVA-008 ³	Sanos	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	Sanos	66	69,7 (57,1, 80,4)	72,2 (60,4, 83,0)	96,8 (89,0, 99,6)
POX-MVA-011 ²	Sanos	88	29,6 (20,0, 40,8)	83,7 (74,2, 90,8)	98,7 (93,1, 100)
	VIH	351	29,2 (24,3, 34,5)	67,5 (62,1, 72,5)	96,2 (93,4, 98,0)

TSC - PRNT			Día 7/14 ¹	Día 28 ¹	Día 42 ¹
Estudio	Estado de salud	N	TSC % (IC del 95 %)	TSC % (IC del 95 %)	TSC % (IC del 95 %)
POX-MVA-005 ²	Sanos	183	45,1 (37,7, 52,6)	56,7 (49,1, 64,0)	89,2 (83,7, 93,4)
POX-MVA-008 ³	Sanos	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	Sanos	66	12,1 (5,4, 22,5)	10,6 (4,4, 20,6)	82,5 (70,9, 90,9)
POX-MVA-011 ²	Sanos	88	11,1 (5,2, 20,0)	20,9 (12,9, 31,0)	77,2 (66,4, 85,9)
	VIH	351	15,7 (11,9, 20,1)	22,5 (18,1, 27,4)	60,3 (54,7, 65,8)

¹ El día 7/14 corresponde a 1 o 2 semanas después de la primera dosis de IMVANEX (momento de análisis el día 7 solo en los estudios POX-MVA-008 y POX-MVA-011; en el estudio POX-MVA-005 el primer análisis posvacunación se realizó el día 14); el día 28 corresponde a 4 semanas después de la primera dosis de IMVANEX; el día 42 corresponde a 2 semanas después de la segunda dosis de IMVANEX; TSC = tasa de seroconversión; ² grupo de análisis completos (GAC); ³ grupo de análisis por protocolo (GAPP); ⁴ tasas de seropositividad.

Tasas de seroconversión en poblaciones sanas y especiales previamente expuestas al virus vacunal

La seroconversión en los individuos previamente expuestos al virus vacunal se definió como un aumento al menos al doble de los títulos basales tras una única vacunación con IMVANEX.

TSC - ELISA			Día 0 ¹	Día 7/14 ¹	Día 28 ¹	Día 42 ¹
Estudio	Estado de salud	N	TSC %	TSC % (IC del 95 %)	TSC % (IC del 95 %)	TSC % (IC del 95 %)
POX-MVA-005 ²	Sanos	200	-	95,5 (91,6, 97,9)	93,0 (88,5, 96,1)	NP
POX-MVA-024 ²	Sanos	61	-	83,6 (71,9, 91,8)	79,7 (67,2, 89,0)	NP
POX-MVA-011 ²	Sanos	9	-	62,5 (24,5, 91,5)	100 (63,1, 100)	100 (59,0, 100,0)
	VIH	131	-	57,3 (48,1, 66,1)	76,6 (68,2, 83,7)	92,7 (86,6, 96,6)

TSC - PRNT			Día 0 ¹	Día 7/14 ¹	Día 28 ¹	Día 42 ¹
Estudio	Estado de salud	N	TSC %	TSC % (IC del 95 %)	TSC % (IC del 95 %)	TSC % (IC del 95 %)
POX-MVA-005 ²	Sanos	200	-	78,5 (72,2, 84,0)	69,8 (63,0, 76,1)	NP
POX-MVA-024 ²	Sanos	61	-	73,8 (60,9, 84,2)	71,2 (57,9, 82,2)	NP
POX-MVA-011 ²	Sanos	9	-	75,0 (34,9, 96,8)	62,5 (24,5, 91,5)	85,7 (42,1, 99,6)
	VIH	131	-	46,0 (37,0, 55,1)	59,7 (50,5, 68,4)	75,6 (67,0, 82,9)

¹ El día 0 corresponde al día de la vacunación con IMVANEX; el día 7/14 corresponde a 1 o 2 semanas después de la vacunación con IMVANEX (primer análisis posvacunación el día 7 en el estudio POX-MVA-011 y el día 14 en los estudios POX-MVA-005 y POX-MVA-024); el día 28 corresponde a 4 semanas después de la vacunación con IMVANEX; TSC = tasa de seroconversión; ² grupo de análisis completos (GAC);

Inmunogenicidad a largo plazo en los seres humanos

En la actualidad se dispone de datos limitados sobre la inmunogenicidad a largo plazo durante un periodo de 24 meses tras la primovacunación con IMVANEX en individuos que nunca habían sido expuestos al virus vacunal, tal como se muestra a continuación:

Mes	N	ELISA		PRNT	
		TSC % (IC del 95 %)	MGT (IC del 95 %)	TSC % (IC del 95 %)	MGT (IC del 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 = enzimoanálisis de adsorción; MGT= media geométrica del título; N = número de sujetos en el grupo del estudio específico; PRNT = prueba de neutralización por reducción de placas; TSC = tasa de seroconversión.

*representa las tasas de seropositividad.

Dosis de refuerzo

En dos estudios clínicos se ha demostrado que IMVANEX es capaz de reforzar una respuesta de memoria inmunitaria preexistente inducida por vacunas autorizadas contra la viruela hace mucho tiempo o dos años después de IMVANEX.

Inmunización primaria	N	Día 0 ¹		N	Día 7 ¹		Día 14 ¹	
		ELISA	S+ %		MGT	S+ %	MGT	S+ %
2 dosis de IMVANEX	92	72	23	75	100	738	100	1688
Vacuna autorizada contra la viruela	200	79	39	195	-	-	98	621
	N	S+ %	MGT	N	S+ %	MGT	S+ %	MGT
2 dosis de IMVANEX	92	5,4	1	75	92	54	99	125
Vacuna autorizada contra la viruela	200	77	22	195	-	-	98	190

¹ El día 0 corresponde al día de la vacunación de refuerzo con IMVANEX (prerrefuerzo); los días 7 y 14 corresponden a 1 o 2 semanas después de la vacunación de refuerzo con IMVANEX; N = número de sujetos en el grupo del estudio específico; ELISA = enzimoanálisis de adsorción; PRNT = prueba de neutralización por reducción de placas; S+ = tasa de seropositividad; MGT = media geométrica del título.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con IMVANEX en los diferentes grupos de la población pediátrica para la prevención de la infección por la viruela mediante inmunización activa contra la infección y la enfermedad por el virus de la viruela (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales».

Esta modalidad de aprobación significa que debido a la ausencia de enfermedad variólica en el mundo no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según la toxicidad a dosis repetidas, la tolerancia local, la fertilidad femenina y la toxicidad fetoembrionaria y posnatal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Trometamol
Cloruro sódico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

2 años

Tras la descongelación, la vacuna debe utilizarse inmediatamente. No obstante, se ha demostrado estabilidad fisicoquímica durante el uso a lo largo de 12 horas cuando se conserva a oscuras entre 2 °C y 8 °C. No volver a congelar el vial una vez que se ha descongelado.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en congelador (-20 °C ± 5 °C).
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de suspensión en un vial (vidrio tipo I) con tapón (goma de bromobutilo).

Tamaño de envase de 20.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Debe permitirse que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de usarla. Remover suavemente el vial antes de usarlo durante al menos 30 segundos.

La suspensión debe inspeccionarse visualmente en busca de material particulado y decoloración antes de usarla. Si se observa algún daño en el vial, material particulado extraño o cambios en el aspecto físico, desechar la vacuna.

Extraer una dosis de 0,5 ml a una jeringa para inyección.

La eliminación de la vacuna no utilizada y de todos los materiales que hayan estado en contacto con ella se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bavarian Nordic A/S
Hejreskovvej 10a

DK-3490 Kvistgaard
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/855/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 31/julio/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

- **Liberación oficial de los lotes**

De conformidad con el Artículo 114 de la Directiva 2001/83/CE modificada, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de seis meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
POX-MVA-013: Un ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la inmunogenicidad y la seguridad de tres lotes de producción consecutivos de la vacuna antivariólica MVA-BN en sujetos sanos nunca expuestos a la viruela vacunoide	Informe final del estudio clínico 4º trimestre de 2016
POX-MVA-006: Un ensayo de no inferioridad de fase III aleatorizado y abierto para comparar la inmunogenicidad de IMVAMUNE (MVA-BN) con la de la vacuna antivariólica convencional ACAM2000 en sujetos sanos de 18-40 años nunca expuestos a la viruela vacunoide	Informe final del estudio clínico 4º trimestre de 2017

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de confirmar la validez de las aseveraciones del solicitante con respecto a los cambios de los títulos de anticuerpos con el tiempo, el solicitante debe facilitar informes de estado sobre el análisis adicional de suero en lotes de los futuros estudios clínicos	El estado se notificará anualmente dentro de cada solicitud de reevaluación anual
Con el fin de garantizar una adecuada monitorización de la seguridad y/o la efectividad, el solicitante debe realizar los siguientes estudios para recabar datos sobre las situaciones en las que IMVANEX se utiliza como vacuna preventiva y/o sobre su uso en caso de reaparición de viruela circulante. <ul style="list-style-type: none"> • POX-MVA-038: Un estudio de seguridad post-autorización, observacional y no intervencionista para la vacunación preventiva con IMVANEX en [insertar la descripción de la población vacunada objetivo] • POX-MVA-039: Un estudio de seguridad y eficacia post-autorización, observacional y no intervencionista para la vacunación preventiva con IMVANEX tras la reaparición de infecciones variólicas circulantes 	El estado se notificará anualmente dentro de cada solicitud de reevaluación anual

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE 20 VIALES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IMVANEX suspensión inyectable
Vacuna antivariólica (virus vacunal vivo modificado de Ankara)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 dosis (0,5 ml) tiene un título de no menos de 5×10^7 DICT₅₀ (DICT₅₀ = dosis infecciosa de cultivo de tejidos 50 %)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Trometamol
Cloruro sódico
Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable.

20 viales unidosis.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.

Descongelar a temperatura ambiente. Remover suavemente durante al menos 30 segundos.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en congelador (-20 °C ± 5 °C) protegido de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Eliminar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bavarian Nordic A/S
Hejreskovvej 10a
3490 Kvistgaard
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/855/001

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IMVANEX[®] suspensión inyectable
Vacuna antivariólica

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis (0,5 ml)

6. OTROS

Conservar en congelador (-20 °C ± 5 °C) protegido de la luz.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

IMVANEX suspensión inyectable

Vacuna antivariólica (virus vacunal vivo modificado de Ankara)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir esta vacuna, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es IMVANEX y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir IMVANEX
3. Cómo se administra IMVANEX
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IMVANEX
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es IMVANEX y para qué se utiliza

IMVANEX es una vacuna que se utiliza para prevenir la viruela en los adultos.

Cuando se le administra la vacuna a una persona, el sistema inmunitario (el sistema de defensa natural del organismo) produce su propia protección en forma de anticuerpos contra el virus de la viruela.

IMVANEX no contiene el virus de la viruela (Variola) y no puede causar ni diseminar esta enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir IMVANEX

No debe recibir IMVANEX:

- Si ha sufrido previamente una reacción alérgica súbita y potencialmente mortal a cualquiera de los componentes de IMVANEX (que aparecen incluidos en la sección 6) o a las proteínas del pollo, la benzonasa o la gentamicina, que pueden estar presentes en la vacuna en cantidades muy pequeñas.
- Si está enfermo con fiebre alta. En este caso, su médico pospondrá la vacunación hasta que se encuentre mejor. La presencia de una infección de poca importancia, como un resfriado, no debería precisar el aplazamiento de la vacunación, pero hable primero con su médico o enfermero.

Advertencias y precauciones

Informe a su médico o enfermero antes de recibir IMVANEX:

- si padece dermatitis atópica (ver sección 4).
- si padece una infección por el VIH o cualquier otra enfermedad o tratamiento que debilite el sistema inmunitario.

No se ha estudiado la eficacia de IMVANEX en cuanto a protección contra la viruela.

Es posible que IMVANEX no proteja completamente a todas las personas que reciben la vacuna.

La vacunación previa con IMVANEX puede modificar la respuesta cutánea ("prendimiento") a vacunas contra la viruela con virus capaces de replicarse administradas posteriormente y causar un prendimiento reducido o ausente de las mismas.

Uso de IMVANEX con otros medicamentos o vacunas

Informe a su médico o enfermero si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento o si ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, hable con su médico. No se recomienda el uso de esta vacuna durante el embarazo y la lactancia. No obstante, su médico evaluará si el posible beneficio en cuanto a prevención de la viruela supera los riesgos potenciales de administrarle esta vacuna.

Conducción y uso de máquinas

No se dispone de información sobre el efecto de IMVANEX sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas. No obstante, es posible que si presenta cualquiera de los efectos adversos incluidos en la sección 4, algunos de ellos puedan afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas (p. ej., mareo).

IMVANEX contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo se administra IMVANEX

Se le puede administrar esta vacuna haya recibido o no una vacunación contra la viruela en el pasado.

Su médico o un enfermero le inyectará la vacuna bajo la piel, preferiblemente en la parte superior del brazo. No debe inyectarse en un vaso sanguíneo.

Si nunca se ha vacunado contra la viruela:

- Recibirá dos inyecciones.
- La segunda inyección se administrará no menos de 28 días después de la primera.
- Asegúrese de completar el ciclo de vacunación de dos inyecciones.

Si se ha vacunado previamente contra la viruela:

- Recibirá una inyección.
- Si su sistema inmunitario se encuentra debilitado, recibirá dos inyecciones y la segunda se administrará no menos de 28 días después de la primera.

Si olvidó recibir IMVANEX

Si omite una inyección programada, hable con su médico o enfermero y acuerde otra cita.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de esta vacuna, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, esta vacuna puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Póngase en contacto de inmediato con un médico o acuda inmediatamente al Servicio de Urgencias del hospital más cercano si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- dificultad para respirar
- mareo
- hinchazón de la cara y el cuello

Estos síntomas pueden ser indicativos de una reacción alérgica grave.

Otros efectos adversos

Si ya padece dermatitis atópica, puede presentar reacciones cutáneas locales más intensas (como enrojecimiento, hinchazón y picor) y otros síntomas generales (como dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas o cansancio), así como una exacerbación o un empeoramiento de su problema cutáneo.

Los efectos adversos más frecuentemente comunicados se produjeron en el lugar de la inyección. La mayoría fueron de naturaleza leve a moderada y se resolvieron sin tratamiento en un plazo de siete días.

Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza
- dolores musculares
- náuseas
- cansancio
- dolor, enrojecimiento, hinchazón, induración o picor en el lugar de la inyección

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- escalofríos
- fiebre
- mareo
- dolor en las articulaciones, dolor en las extremidades
- pérdida de apetito
- decoloración, calor, moratones o un bulto en el lugar de la inyección, hinchazón bajo el brazo
- aumento de valores cardíacos de laboratorio (como la troponina I)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- infección de la nariz y la garganta, gripe, infección de las vías respiratorias altas
- hinchazón de los ganglios linfáticos
- anomalías del sueño
- sensaciones anómalas en la piel
- sensación de dar vueltas (vértigo)
- dolor de espalda, calambres musculares, rigidez, dolor en el cuello
- dolor de garganta, secreción nasal, tos
- dolor abdominal, diarrea, sequedad de boca, vómitos
- exantema, picor, inflamación cutánea, decoloración cutánea, moratones, sudoración, ronchas (urticaria)
- irritación, inflamación, sensación anómala en la piel, reacción, sangrado, exantema o descamación en el lugar de la inyección
- rubor, dolor en la axila, dolor en el pecho, sensación de malestar, debilidad

- aumento de las enzimas hepáticas, disminución o aumento del recuento de glóbulos blancos, disminución del volumen medio de las plaquetas

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- infección de los senos paranasales
- ojo rosado
- sudores nocturnos
- dolor muscular
- debilidad muscular
- hinchazón de los tobillos, los pies o los dedos
- aceleración del latido cardíaco
- trastorno nervioso que causa debilidad, hormigueos o entumecimiento
- hinchazón de la cara, la boca y la garganta

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de IMVANEX

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice esta vacuna después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de Cad. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador (-20 °C ± 5 °C). No vuelva a congelar la vacuna una vez descongelada. Tras la descongelación, la vacuna debe utilizarse inmediatamente.

Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de IMVANEX

Una dosis (0,5 ml) contiene:

El principio activo es el virus vivo modificado de Ankara - Bavarian Nordic¹, no menos de 5×10^7 DICT₅₀*

* Dosis infectante de cultivo de tejidos 50 %.

¹Producido en células de embrión de pollo.

Los demás componentes son: trometamol, cloruro sódico y agua para inyectables.

Esta vacuna contiene trazas residuales de gentamicina y benzonasa.

Aspecto del producto y contenido del envase

Una vez descongelada la vacuna, IMVANEX es una suspensión inyectable homogénea de color lechoso pálido.

IMVANEX se suministra en forma de suspensión inyectable en un vial (0,5 ml).

IMVANEX se presenta en envases de 20 viales.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Bavarian Nordic A/S
Hejreskovvej 10A,
3490 Kvistgaard
Dinamarca
Tel. +45 3326 8383
Fax +45 3326 8380
Correo electrónico regulatory@bavarian-nordic.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales».

Esta modalidad de aprobación significa que por motivos científicos no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Instrucciones para la preparación y administración de la vacuna:

Debe permitirse que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de usarla. Remover suavemente antes de usarla. Inspeccionar visualmente la suspensión antes de la administración. Si se observan partículas o un aspecto anómalo, la vacuna debe desecharse.

Extraer una dosis de 0,5 ml a una jeringa para inyección.

Tras la descongelación, la vacuna debe utilizarse inmediatamente. No obstante, se ha demostrado estabilidad fisicoquímica durante el uso a lo largo de 12 horas cuando se conserva a oscuras entre 2 °C y 8 °C.

No vuelva a congelar la vacuna una vez descongelada.

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otras.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS POR LOS QUE SE RECOMIENDA LA
MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES
DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPSS) para IMVANEX, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

El PRAC consideró que aunque actualmente parece haber un caso de reacción de hipersensibilidad grave a la vacunación en los ensayos clínicos, existe una reacción temporal plausible entre la vacunación y el inicio de los acontecimientos. Por tanto, el PRAC solicitó que este riesgo se reflejase en la sección 4.8 del RCP mediante la inclusión del término “angioedema”. El Prospecto para el Paciente se actualiza en consecuencia.

Por lo tanto, a la vista de los datos disponibles acerca de Imvanex, el PRAC consideró que estaban justificados los cambios de la información del producto.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) está de acuerdo con las conclusiones científicas alcanzadas por el PRAC.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la Autorización de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para IMVANEX, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento que contiene el principio activo virus modificado de vaccinia ankara es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la Autorización de Comercialización.