

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IMVANEX suspensie injectabilă

Vaccin antivariolic și împotriva virusului variolei maimuței (virus *Vaccinia Ankara* viu, modificat)

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O doză (0,5 ml) conține:

Virus viu *Vaccinia Ankara* – *Bavarian Nordic* modificat<sup>1</sup>, minim  $5 \times 10^7$  U. inf./ml\*

\*unități infectante

<sup>1</sup>Produs în celule embrionare de pui

Acest vaccin conține urme reziduale de proteine din pui, benzonază, gentamicină și ciprofloxacina (vezi pct. 4.3).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă.

Suspensie lăptoasă de culoare galben deschis până la alburu.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Imunizare activă împotriva variolei, variolei maimuței și bolii cauzate de virusul *vaccinia* la adulți (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Acest vaccin trebuie utilizat conform recomandărilor oficiale.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

*Vaccinare primară (persoane care nu au fost vaccinate anterior împotriva variolei, variolei maimuței sau virusurilor vaccinia)*

Trebuie administrată o primă doză de 0,5 ml la o dată stabilită.

O a doua doză de 0,5 ml trebuie administrată la cel puțin 28 zile după prima doză.

Vezi pct. 4.4 și 5.1.

*Vaccinare de rapel (persoane care au fost vaccinate anterior împotriva variolei, variolei maimuței sau*

#### virusurilor vaccinia)

Nu există date adecvate pentru stabilirea momentului potrivit de administrare a dozelor de rapel. Dacă se consideră că este necesară administrarea unei doze de rapel, trebuie administrată o doză unică de 0,5 ml, vezi pct. 4.4 și 5.1.

#### Grupe speciale de pacienți

Pacienților imunocompromiși (de exemplu pacienți infectați cu HIV, pacienți sub terapie imunosupresoare) care au fost vaccinați împotriva variolei, variolei maimuței sau virusurilor vaccinia în antecedente trebuie să li se administreze două vaccinări de rapel. A doua vaccinare de rapel trebuie efectuată după cel puțin 28 zile de la administrarea primei doze de rapel.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea IMVANEX la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Imunizarea trebuie efectuată prin injecție subcutanată, preferabil în partea superioară a brațului.

Pentru instrucțiuni privind administrarea, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau urme reziduale (proteine din pui, benzonază, gentamicină și ciprofloxacina).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Hipersensibilitate și anafilaxie

La fel ca în cazul tuturor vaccinurilor, trebuie întotdeauna să fie imediat disponibile tratament și monitorizare medicală adecvate în cazul rar al reacțiilor anafilactice apărute ca urmare a administrării vaccinului.

#### Boală concomitentă

Imunizarea trebuie amânată la persoanele cu afecțiuni febrile severe acute sau infecție acută. Prezența unei infecții minore și/sau a febrei reduse nu trebuie să determine amânarea administrării vaccinului.

#### Recomandări generale

IMVANEX nu trebuie administrat prin injecție intravasculară.

#### Limitări ale eficacității vaccinului

Eficacitatea protectoare a IMVANEX împotriva variolei, variolei maimuței și bolii cauzate de virusul *vaccinia* nu a fost studiată la om, vezi pct. 5.1.

Este posibil ca nu toate persoanele vaccinate să prezinte un răspuns imun protector.

Nu există date adecvate pentru stabilirea momentului potrivit de administrare a dozelor de rapel.

Vaccinarea anterioară cu IMVANEX poate modifica răspunsul la nivel cutanat („a prinde”) la vaccinul cu virus variolic cu capacitate de replicare, administrat ulterior, ducând la situația în care vaccinul nu determină un răspuns la nivel cutanat sau acest răspuns este redus, vezi pct. 5.1.

#### Persoane cu dermatită atopică

Persoanele cu dermatită atopică au prezentat mai multe simptome locale și generale după vaccinare (vezi pct. 4.8).

#### Persoane imunocompromise

S-au obținut date de la persoane cu infecție cu HIV, cu număr CD4  $\geq 100$  celule/ $\mu$ l și  $\leq 750$  celule/ $\mu$ l. La persoanele cu infecție cu HIV s-au observat date privind un răspuns imun mai slab comparativ cu persoanele sănătoase (vezi pct. 5.1). Nu există date privind răspunsul imun la IMVANEX la alte persoane cu imunosupresie.

Administrarea a două doze de IMVANEX la interval de 7 zile a demonstrat răspunsuri imune mai reduse și o reactivitate locală ușor mai mare comparativ cu administrarea a două doze la interval de 28 zile. Prin urmare, trebuie evitate intervalele mai mici de 28 zile între administrarea dozelor.

#### Reacții asociate cu anxietatea

Reacțiile asociate cu anxietatea, incluzând reacții vasovagale (sincopă), hiperventilație sau reacții asociate stresului, pot surveni în asociere cu vaccinarea ca răspuns psihogen la administrarea injecției cu acul. Este important să se ia măsuri de precauție pentru a evita vătămarea cauzată de un leșin.

#### Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu alte vaccinuri sau medicamente. Prin urmare, trebuie evitată administrarea concomitentă a IMVANEX cu alte vaccinuri.

Administrarea concomitentă a vaccinului cu alte imunoglobuline, incluzând imunoglobulina Vaccinia (IGV), nu a fost studiată și prin urmare, aceasta trebuie evitată.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Datele provenite din utilizarea IMVANEX la femeile gravide sunt limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea IMVANEX în timpul sarcinii. Administrarea Imvanex în timpul sarcinii trebuie avută în vedere numai atunci când beneficiile posibile depășesc riscul potențial pentru mamă și făt.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă IMVANEX se excretă în laptele uman. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea IMVANEX în timpul alăptării. Administrarea Imvanex în timpul alăptării trebuie avută în vedere numai atunci când beneficiile posibile depășesc riscul potențial pentru mamă și copil.

#### Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat afectarea fertilității la femele și masculi.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există informații privind efectul IMVANEX asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre reacțiile adverse menționate la pct. 4.8 pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (de exemplu amețeli).

#### 4.8. Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța IMVANEX a fost evaluată în 20 studii clinice în care la 5 261 persoane care nu fuseseră expuse anterior la *Vaccinia* s-au administrat două doze de cel puțin  $5 \times 10^7$  U. inf. la interval de patru săptămâni, iar la 534 persoane care fuseseră expuse anterior la *Vaccinia* și la care se efectuase vaccinarea cu IMVANEX s-a administrat o doză de rapel unică.

Cele mai frecvente reacții adverse observate în cadrul studiilor clinice au fost reacții la locul de injectare și reacții sistemice frecvente, tipice pentru vaccinuri, care au fost de intensitate ușoară până la moderată și s-au remis fără intervenție terapeutică, în decurs de șapte zile de la vaccinare.

Incidențele reacțiilor adverse raportate după oricare dintre dozele de vaccinare (prima doză, a doua doză sau doza de rapel) au fost similare.

##### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în toate studiile clinice sunt prezentate în funcție de următoarea frecvență:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ )

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ )

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

**Tabel 1: Reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice finalizate (N = 7 082 subiecți) și al experienței post-autorizare cu IMVANEX**

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )	Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )	Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$ )	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	-	-	Rinofaringită Infecții ale tractului respirator superior	Sinuzită Gripă Conjunctivită	-
Tulburări hematologice și limfatice	-	-	Limfadenopatie	-	-

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente (≥ 1/10)</b>	<b>Frecvente (≥ 1/100 și &lt; 1/10)</b>	<b>Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și &lt; 1/100)</b>	<b>Rare (≥ 1/10 000 și &lt; 1/1 000)</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Tulburări metabolice și de nutriție	-	Tulburări ale apetitului alimentar	-	-	-
Tulburări psihice	-	-	Tulburări ale somnului	-	-
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	-	Amețeli Parestezie	Migrenă Neuropatie senzorială periferică Somnolență	Paralizie facială periferică acută (paralizie Bell)
Tulburări acustice și vestibulare	-	-	-	Vertij	-
Tulburări cardiace	-	-	-	Tahicardie	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	-	-	Durere faringolaringiană Rinită Tuse	Durere orofaringiană	-
Tulburări gastro-intestinale	Greață	-	Diaree Vărsături	Xerostomie Durere abdominală	-
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	-	-	Erupții cutanate tranzitorii Prurit Dermatită	Urticarie Modificări de culoare a pielii Hiperhidroză Echimoză Transpirații nocturne Nodul subcutanat Angioedem	-
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie	Durere la nivelul extremităților Artralgie	Rigiditate musculo-scheletică	Durere de spate Dureri cervicale Spasme musculare Durere musculo-scheletică	-

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente (≥ 1/10)</b>	<b>Frecvente (≥ 1/100 și &lt; 1/10)</b>	<b>Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și &lt; 1/100)</b>	<b>Rare (≥ 1/10 000 și &lt; 1/1 000)</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
				Slăbiciune musculară	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la nivelul locului de injectare Eritem la nivelul locului de injectare Tumefacție la nivelul locului de injectare Indurație la nivelul locului de injectare Prurit la nivelul locului de injectare Fatigabilitate	Rigiditate/frisoane Nodul la nivelul locului de injectare Modificări de culoare la nivelul locului de injectare Hematom la nivelul locului de injectare Sensație de căldură la nivelul locului de injectare	Tumefacție în zona axilară Stare generală de rău Hemoragie la nivelul locului de injectare Iritație la nivelul locului de injectare Hiperemie a feței Durere toracică	Durere axilară Descuamare la nivelul locului de injectare Inflamație la nivelul locului de injectare Parestezie la nivelul locului de injectare Reacție la nivelul locului de injectare Erupție cutanată tranzitorie la nivelul locului de injectare Edem periferic Astenie Anestezie la nivelul locului de injectare Xerodermie la nivelul locului de injectare Afectare a mișcărilor la nivelul locului de injectare Patologie similară gripei Vezicule la nivelul locului de injectare	-

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Investigații diagnostice	-	Creștere a temperaturii corpului Febră	Creștere a concentrațiilor plasmaticice de troponină I Creștere a concentrațiilor plasmaticice ale enzimelor hepatice Scădere a numărului de leucocite Scădere a volumului mediu plachetar	Creștere a numărului de leucocite din sânge	-
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	-	-	-	Contuzie	-

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Persoane cu dermatită atopică (DA)

Într-un studiu clinic necontrolat cu placebo, în care s-a comparat siguranța administrării IMVANEX la persoane cu DA față de persoane sănătoase, persoanele cu DA au raportat eritem (61,2%) și tumefacție (52,2%) la locul de injectare cu o frecvență mai mare comparativ cu persoanele sănătoase (49,3% și, respectiv, 40,8%). Următoarele simptome generale au fost raportate mai frecvent la persoanele cu DA comparativ cu persoanele sănătoase: cefalee (33,1% față de 24,8%), mialgie (31,8% față de 22,3%), frisoane (10,7% față de 3,8%), greață (11,9% față de 6,8%) și fatigabilitate (21,4% față de 14,4%). În cadrul studiilor clinice cu IMVANEX, 7% dintre persoanele cu DA au prezentat acutizarea sau agravarea afecțiunii cutanate în timpul studiului clinic.

##### Erupții cutanate tranzitorii

IMVANEX poate declanșa erupții cutanate tranzitorii locale sau erupții mai extinse. Reacțiile de tipul erupțiilor cutanate tranzitorii după vaccinarea cu IMVANEX (s-au observat cazuri asociate la 0,4% dintre subiecți) apar de obicei în primele zile după vaccinare, sunt de intensitate ușoară până la moderată și se remit de obicei fără sechele.



## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri, alte vaccinuri virale, codul ATC: J07BX

#### Eficacitate la animale

Studiile efectuate la primate non-humanoide (PNH) au demonstrat că vaccinarea cu IMVANEX a indus un răspuns imun și o eficacitate protectoare comparabile cu vaccinurile antivariolice tradiționale, utilizate pentru eradicarea variolei și a protejat PNH împotriva formei severe de boală asociată cu riscul letal al virusului variolic la maimuțe. După cum s-a observat în cazul vaccinurilor antivariolice tradiționale, la PNH vaccinate cu IMVANEX s-a demonstrat o reducere semnificativă a mortalității și morbidității (încărcătură virală, scădere ponderală, numărul de leziuni provocate de variolă) comparativ cu animalele nevaccinate din grupul de control.

Studiile efectuate la șoarece au demonstrat că vaccinarea cu IMVANEX a protejat șoarecii de un risc letal asociat cu virusul *vaccinia* cu competență de replicare.

#### Imunogenitate

##### *Seroconversie la vaccinia la persoane sănătoase neexpuse anterior la Vaccinia și la grupe speciale de pacienți*

Populația studiului neexpusă anterior la *Vaccinia* a inclus persoane sănătoase și persoane cu infecție cu HIV și DA cărora li s-au administrat 2 doze de IMVANEX la interval de 4 săptămâni. Ratele de seroconversie la persoanele neexpuse anterior la *Vaccinia* au fost definite prin apariția unor titruri de anticorpi la *vaccinia* egale sau mai mari decât valoarea prag (cut-off) după administrarea a două doze de IMVANEX. Seroconversia măsurată prin testele ELISA și PRNT a fost după cum urmează:

**Tabelul 2** Rate de seroconversie prin teste ELISA la persoane sănătoase neexpuse anterior la *Vaccinia* și la grupe speciale de pacienți

RSC - ELISA			Ziua 7/14 <sup>1</sup>	Ziua 28 <sup>1</sup>	Ziua 42 <sup>1</sup>
Studiu	Starea de sănătate	N	RSC % (ÎÎ 95%)	RSC % (ÎÎ 95%)	RSC % (ÎÎ 95%)
POX-MVA-005 <sup>2</sup>	Sănătoși	183	70,9 (63,7, 77,4)	88,9 (83,4, 93,1)	98,9 (96,0, 99,9)
POX-MVA-008 <sup>3</sup>	Sănătoși	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 <sup>4</sup>	Sănătoși	66	69,7 (57,1, 80,4)	72,2 (60,4, 83,0)	96,8 (89,0, 99,6)
POX-MVA-011 <sup>2</sup>	Sănătoși	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)
POX-MVA-013 <sup>2</sup>	Sănătoși	2119 <sup>6</sup>	N/C <sup>5</sup>	N/C <sup>5</sup>	99,7 (99,4, 99,9)

**Tabelul 3 Rate de seroconversie prin teste PRNT la persoane sănătoase neexpuse anterior la Vaccinia și la grupe speciale de pacienți**

RSC - PRNT			Ziua 7/14 <sup>1</sup>	Ziua 28 <sup>1</sup>	Ziua 42 <sup>1</sup>
Studiu	Starea de sănătate	N	RSC % (Î 95%)	RSC % (Î 95%)	RSC % (Î 95%)
POX-MVA-005 <sup>2</sup>	Sănătoși	183	45,1 (37,7, 52,6)	56,7 (49,1, 64,0)	89,2 (83,7, 93,4)
POX-MVA-008 <sup>3</sup>	Sănătoși	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 <sup>4</sup>	Sănătoși	66	12,1 (5,4, 22,5)	10,6 (4,4, 20,6)	82,5 (70,9, 90,9)
POX-MVA-011 <sup>2</sup>	Sănătoși	88	11,1 (5,2, 20,0)	20,9 (12,9, 31,0)	77,2 (66,4, 85,9)
	HIV	351	15,7 (11,9, 20,1)	22,5 (18,1, 27,4)	60,3 (54,7, 65,8)
POX-MVA-013 <sup>2</sup>	Sănătoși	2119 <sup>6</sup>	N/C <sup>5</sup>	N/C <sup>5</sup>	99,8 (99,5, 99,9)

<sup>1</sup>Ziua 7/14 care corespunde la 1 sau 2 săptămâni după administrarea primei doze de IMVANEX (moment temporal de analiză în ziua 7 numai în studiile POX-MVA-008 și POX-MVA-011; POX-MVA-005 a avut prima analiză post-vaccinare în ziua 14); ziua 28 care corespunde la 4 săptămâni după administrarea primei doze de IMVANEX; ziua 42 care corespunde la 2 săptămâni după administrarea celei de a doua doze de IMVANEX; RSC = Rata de seroconversie; PRNT = testul de neutralizare prin reducerea plăcii; ELISA = testul de imunoabsorbție enzimatică utilizând MVA ca antigen; <sup>2</sup> Set complet de analiză (SCA) (pentru POX-MVA-013: Setul pentru analiza de imunogenitate; SAI; <sup>3</sup> Set de analiză pe protocol (SAP), <sup>4</sup> rate de seropozitivitate, <sup>5</sup> nu a fost recoltată nicio probă pentru imunogenitate <sup>6</sup> Grupurile 1-3 combinate.

Seroconversie la vaccinia la persoane sănătoase expuse anterior la Vaccinia și la grupe speciale de pacienți

Seroconversia la persoanele expuse anterior la Vaccinia a fost definită prin creșterea de cel puțin două ori a titrurilor inițiale ca urmare a unei vaccinări unice cu IMVANEX.

**Tabelul 4 Rate de seroconversie prin teste ELISA la persoane sănătoase expuse anterior la Vaccinia și la grupe speciale de pacienți**

RSC - ELISA			Ziua 0 <sup>1</sup>	Ziua 7/14 <sup>1</sup>	Ziua 28 <sup>1</sup>	Ziua 42 <sup>1</sup>
Studiu	Starea de sănătate	N	RSC %	RSC % (Î 95%)	RSC % (Î 95%)	RSC % (Î 95%)
POX-MVA-005 <sup>2</sup>	Sănătoși	200	-	95,5 (91,6, 97,9)	93,0 (88,5, 96,1)	N/C
POX-MVA-024 <sup>2</sup>	Sănătoși	61	-	83,6 (71,9, 91,8)	79,7 (67,2, 89,0)	N/C
POX-MVA-011 <sup>2</sup>	Sănătoși	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)

**Tabelul 5 Rate de seroconversie prin teste PRNT la persoane sănătoase expuse anterior la Vaccinia și la grupe speciale de pacienți**

RSC - PRNT			Ziua 0 <sup>1</sup>	Ziua 7/14 <sup>1</sup>	Ziua 28 <sup>1</sup>	Ziua 42 <sup>1</sup>
Studiu	Starea de sănătate	N	RSC %	RSC % (Î 95%)	RSC % (Î 95%)	RSC % (Î 95%)
POX-MVA-005 <sup>2</sup>	Sănătoși	200	-	78,5 (72,2, 84,0)	69,8 (63,0, 76,1)	NC
POX-MVA-024 <sup>2</sup>	Sănătoși	61	-	73,8 (60,9, 84,2)	71,2 (57,9, 82,2)	NC
POX-MVA-011 <sup>2</sup>	Sănătoși	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)

<sup>1</sup>Ziua 0 care corespunde zilei vaccinării cu IMVANEX; ziua 7/14 care corespunde la 1 sau 2 săptămâni după vaccinarea cu IMVANEX (prima analiză post-vaccinare în ziua 7 în studiul POX-MVA-011 și în ziua 14 în studiile POX-MVA-005 și POX-MVA-024); ziua 28 care corespunde la 4 săptămâni după vaccinarea cu IMVANEX; RSC = rata de seroconversie; <sup>2</sup> Set complet de analiză (SCA); PRNT = testul de neutralizare prin reducerea plăcii; ELISA = testul de imunoabsorbție enzimatică utilizând MVA ca antigen.

#### Imunogenitatea la vaccinia pe termen lung la om

În prezent sunt disponibile date limitate privind imunogenitatea pe termen lung, care acoperă o perioadă de 24 luni după vaccinarea primară cu IMVANEX, la persoane neexpuse anterior la Vaccinia, prezentate mai jos:

**Tabelul 6 Rate de seroconversie prin teste ELISA și PRNT la persoane sănătoase neexpuse anterior la Vaccinia în decursul unei perioade de 24 luni**

Luna	N	ELISA		PRNT	
		RSC % (Î 95%)	MGT (Î 95%)	RSC % (Î 95%)	MGT (Î 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 = testul de imunoabsorbție enzimatică utilizând MVA ca antigen; MGT= media geometrică a titrurilor; N = numărul de subiecți în grupul de studiu specific; PRNT = testul de neutralizare prin reducerea plăcii; RSC = rata de seroconversie; \*reprezintă ratele de seropozitivitate.

#### Doza de rapel

Două studii clinice au demonstrat că IMVANEX poate să potențeze un răspuns de memorie imunologică la vaccinia preexistent, indus fie printr-un vaccin antivariolic autorizat, administrat cu mult timp în urmă, fie după doi ani de la administrarea IMVANEX.

**Tabelul 7 Rate de seroconversie prin teste ELISA și PRNT după o doză de rapel**

Imunizarea primară	N	Ziua 0 <sup>1</sup>		N	Ziua 7 <sup>1</sup>		Ziua 14 <sup>1</sup>		
		ELISA	S+ %		MGT	ELISA	S+ %	MGT	S+ %
2 doze de IMVANEX	92		72	23	75	100	738	100	1688
Vaccin antivariolic autorizat	200		79	39	195	-	-	98	621
		PRNT	S+ %	MGT		S+ %	MGT	S+ %	MGT
2 doze de IMVANEX	92		5,4	1	75	92	54	99	125

Vaccin antivariolic autorizat		200	77	22	195	-	-	98	190
-------------------------------	--	-----	----	----	-----	---	---	----	-----

<sup>1</sup>Ziua 0 care corespunde zilei de vaccinare de rapel cu IMVANEX (pre-rapel); ziua 7 și 14 care corespund la 1 sau 2 săptămâni după vaccinare de rapel cu IMVANEX; N = numărul de subiecți în grupul de studiu specific; ELISA = testul de imunoabsorbție enzimatică utilizând MVA ca antigen; PRNT = testul de neutralizare prin reducerea plăcii; S+ = Rată de seropozitivitate; MGT = media geometrică a titrurilor.

### Imunogenitate și atenuarea răspunsului la ACAM2000 la subiecți sănătoși

IMVANEX a fost comparat/provocat cu ACAM2000 (un vaccin antivariolic viu atenuat din „a doua generație” produs în culturi de celule, având licență în Statele Unite ale Americii) în cadrul unui studiu clinic randomizat, în regim deschis, de non-inferioritate, efectuat la adulți sănătoși (personal militar din SUA) cu vârste cuprinse între 18 și 42 ani, cărora nu li se mai administrase vaccin antivariolic (Studiul POX-MVA-006).

433 subiecți în total au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie două doze de IMVANEX urmate de o doză unică de ACAM2000 la intervale de patru săptămâni, fie o doză unică de ACAM2000. ACAM2000 a fost administrat prin scarificare.

Primul criteriu final co-principal de evaluare a comparat răspunsurile anticorpilor neutralizanți specifici *Vaccinia* la vizitele cu valori maxime (ziua 42 după prima vaccinare pentru IMVANEX, la care subiecților li s-au administrat două doze, conform schemei de vaccinare standard, și ziua 28 pentru ACAM2000). IMVANEX a indus o medie geometrică maximă a titrului (MGT) de anticorpi neutralizanți de 153,5 (n = 185; Î 95% 134,3; 175,6), care nu a fost inferioară față de MGT de 79,3 (n = 186; Î 95% 67,1; 93,8) obținută după scarificare cu ACAM2000.

Al doilea criteriu final co-principal de evaluare a evaluat dacă vaccinarea cu IMVANEX (n = 165) anterior administrării ACAM2000 determină o atenuare a reacției cutanate la ACAM2000 (n = 161), măsurată prin suprafața maximă a leziunii în mm<sup>2</sup>. În ziua 13-15, suprafața mediană maximă a leziunii la subiecții cărora li s-a administrat ACAM2000 a fost de 75 mm<sup>2</sup> (Î 95% 69,0; 85,0), iar la cei cărora li s-a administrat IMVANEX a fost de 0,0 (Î 95% 0,0; 2,0).

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu IMVANEX la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru prevenirea variolei, variolei maimuței și bolii cauzate de virusul *vaccinia* prin imunizare activă împotriva variolei, variolei maimuței și bolii cauzate de virusul *vaccinia* (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

### Condiții excepționale

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Nu este cazul.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate, toleranța locală, fertilitatea la femele, toxicitatea embrio-fetală și postnatală.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Trometamol  
Clorură de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani la  $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$   
5 ani la  $-50^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$   
9 ani la  $-80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$

După decongelare, vaccinul poate fi păstrat la temperaturi de  $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ , la întuneric, timp de până la 2 luni, în cadrul perioadei de valabilitate aprobate, înainte de utilizare.

A nu se recongela flaconul odată ce a fost decongelat.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la congelator (la  $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  sau  $-50^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ , sau  $-80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ ). Data de expirare depinde de temperatura de păstrare.

Vaccinul poate fi păstrat pentru scurt timp la frigider, la temperaturi de  $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ , timp de până la 2 luni, în cadrul perioadei de valabilitate aprobate, înainte de utilizare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

0,5 ml suspensie în flacon (sticlă de tip I) cu dop (cauciuc bromobutilic).

Cutii cu 1 flacon unidoză sau 20 de flacoane unidoză.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Flaconul trebuie lăsat să ajungă la o temperatură între  $8^{\circ}\text{C}$  și  $25^{\circ}\text{C}$  înainte de utilizare. A se roti ușor flaconul înaintea utilizării, timp de cel puțin 30 secunde.

Înainte de utilizare, suspensia trebuie inspectată vizual în vederea identificării particulelor și modificărilor de culoare. În cazul în care se observă deteriorări ale flaconului, particule străine și/sau variații ale aspectului fizic, vaccinul trebuie eliminat.

Pentru injectare se extrage în seringă o doză de 0,5 ml.

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări.

Orice vaccin neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bavarian Nordic A/S  
Philip Heymans Allé 3

DK-2900 Hellerup  
Danemarca

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/855/001

EU/1/13/855/002

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 31 iulie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 aprilie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**



**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

## E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarea măsură:

Descrierea	Data de finalizare
<p>Pentru a asigura monitorizarea adecvată în ceea ce privește siguranța și eficacitatea, solicitantul trebuie să efectueze următorul studiu pentru recoltarea datelor, în cadrul cărora IMVANEX este utilizat ca vaccin profilactic și/sau în cazul reapariției în circulație a variolei.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Studiu de eficacitate non-intervențional post-autorizare (SEPA) POX-MVA-039: Studiu observațional, non-intervențional, privind siguranța și eficacitatea post-autorizare pentru vaccinarea profilactică cu IMVANEX după reapariția în circulație a infecțiilor variolice.</li></ul>	Starea trebuie raportată anual în cadrul fiecărei cereri de reevaluare anuală
<p>Pentru a asigura monitorizarea adecvată în ceea ce privește siguranța și eficacitatea, solicitantul trebuie să efectueze următorul studiu pentru recoltarea datelor, în cadrul cărora IMVANEX este utilizat ca vaccin profilactic și/sau în cazul (re)apariției în circulație a variolei maimuței.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Studiu de eficacitate non-intervențional post-autorizare (SEPA): Un studiu observațional, non-intervențional, privind siguranța și eficacitatea post-autorizare pentru vaccinarea profilactică cu IMVANEX după (re)apariția în circulație a infecțiilor cu variola maimuței. Studiul trebuie să înceapă cât mai curând posibil după debutul în focar.</li></ul>	Starea trebuie raportată anual în cadrul fiecărei cereri de reevaluare anuală

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE CU 1 FLACON**  
**CUTIE CU 20 FLACOANE**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IMVANEX suspensie injectabilă  
Vaccin antivariolic și împotriva variolei maimuței (virus *Vaccinia Ankara* viu, modificat)

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

1 doză (0,5 ml) are un titru de minim  $5 \times 10^7$  U. inf./ml (U. inf. = unități infectante)

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Trometamol  
Clorură de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Suspensie injectabilă.

1 flacon cu doză unică.  
20 flacoane cu doză unică.

### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată.  
A se dezgheța la temperatura camerei (15°C-25°C). A se roti ușor flaconul, timp de cel puțin 30 secunde.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru mai multe informații, scanați aici sau vizitați <https://imvanex.qrdoc.bavarian-nordic.com>  
Cod QR care trebuie inclus

### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP (-20°C ± 5°C):

EXP (-50°C ± 10°C):

EXP (-80°C ± 10°C):

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la congelator (la -20°C ± 5°C sau -50°C ± 10°C, sau -80°C ± 10°C) protejat de lumină.

Data de expirare depinde de temperatura de păstrare.

Pentru informații suplimentare privind decongelarea, perioada de valabilitate și păstrarea, vezi prospectul.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

A se elimina în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bavarian Nordic A/S  
Philip Heymans Allé 3  
DK-2900 Hellerup  
Danemarca

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/855/001

EU/1/13/855/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

IMVANEX injecție  
Vaccin antivariolic și împotriva variolei maimuței  
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP (-20°C):

EXP (-50°C):

EXP (-80°C):

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 doză (0,5 ml)

**6. ALTE INFORMAȚII**



## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### IMVANEX suspensie injectabilă

Vaccin antivariolic și împotriva variolei maimuței (virus *Vaccinia Ankara* viu, modificat)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este IMVANEX și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze IMVANEX
3. Cum se administrează IMVANEX
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează IMVANEX
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este IMVANEX și pentru ce se utilizează

IMVANEX este un vaccin utilizat pentru prevenirea variolei, variolei maimuței și bolii cauzate de virusul *vaccinia* la adulți.

Când unei persoane i se administrează un vaccin, sistemul imunitar (sistemul de apărare naturală al organismului) va produce propria protecție sub formă de anticorpi împotriva virusului variolic, al variolei maimuței și *vaccinia*.

IMVANEX nu conține virusul variolic (Variola), virusul variolei maimuței sau virusul *vaccinia*. Nu poate răspândi sau provoca variolă, variola maimuței sau infecția cu *vaccinia* și boala.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze IMVANEX

**Nu trebuie să vi se administreze IMVANEX:**

- dacă sunteți alergic sau ați avut anterior o reacție alergică bruscă la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, care v-a pus viața în pericol (enumerată la pct. 6) sau la proteine din pui, benzonață, gentamicină sau ciprofloxacina, care pot fi prezente în vaccin în cantități foarte mici.

#### Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze IMVANEX, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale:

- dacă aveți dermatită atopică (vezi pct. 4).
- dacă aveți infecție cu HIV sau orice alte afecțiuni sau faceți tratamente care determină slăbirea sistemului imunitar.

- dacă vă simțiți agitat în legătură cu procesul de vaccinare sau dacă ați leșinat vreodată după ce vi s-a administrat o injecție cu acul.

Eficacitatea protectoare a IMVANEX împotriva variolei, variolei maimuței și bolii cauzate de virusul *vaccinia* nu a fost studiată la om.

În cazul unei boli însoțite de temperatură crescută, medicul dumneavoastră va amâna vaccinarea până când vă simțiți mai bine. Prezența unei infecții minore, cum este o răceală, nu ar trebui să necesite amânarea vaccinării, însă discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Este posibil ca IMVANEX să nu protejeze complet toate persoanele vaccinate.

Vaccinarea anterioară cu IMVANEX poate modifica răspunsul la nivelul pielii („a prinde”) la vaccinul cu virus variolic cu capacitate de replicare, administrat ulterior, ducând la situația în care vaccinul determină un răspuns redus la nivelul pielii sau nu determină răspuns.

### **IMVANEX împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente sau dacă vi s-a administrat orice alt vaccin.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări. Utilizarea acestui vaccin în timpul sarcinii și alăptării nu este recomandată. Totuși, medicul dumneavoastră va evalua dacă beneficiul posibil în ceea ce privește prevenirea variolei, variolei maimuței și bolii cauzate de virusul *vaccinia* ar putea depăși riscurile potențiale pentru dumneavoastră și fătul/copilul dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu există informații referitoare la efectul IMVANEX asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, este posibil ca, în cazul în care prezentați oricare dintre reacțiile adverse menționate la pct. 4, unele dintre acestea să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (de exemplu ameteți).

### **IMVANEX conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum se administrează IMVANEX**

Vi se poate administra acest vaccin indiferent dacă ați fost sau nu ați fost vaccinat anterior împotriva variolei.

Vaccinul vă va fi injectat sub piele, preferabil în partea superioară a brațului, de către medicul dumneavoastră sau de către o asistentă medicală. Acesta nu trebuie injectat într-un vas de sânge.

### **Dacă nu ați mai fost niciodată vaccinat împotriva variolei, variolei maimuței sau virusurilor *vaccinia*:**

- Vi se vor administra două injecții.
- A doua injecție vi se va administra după cel puțin 28 zile de la prima injecție.
- Asigurați-vă că efectuați întreaga schemă de vaccinare cu două injecții.

### **Dacă ați fost vaccinat anterior împotriva variolei, variolei maimuței sau virusurilor *vaccinia*:**

- Vi se va administra o injecție.
- Dacă sistemul dumneavoastră imunitar este slăbit vi se vor administra două injecții, cea de-a doua injecție după cel puțin 28 zile de la prima injecție.

### **Dacă nu vă prezentați la o programare pentru administrarea injecției cu IMVANEX**

Dacă omiteți o injecție programată, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală pentru a stabili o altă vizită.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest vaccin, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **Reacții adverse grave**

Contactați imediat un medic sau mergeți imediat la camera de gardă a celui mai apropiat spital, dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome:

- dificultăți la respirație
- amețeli
- umflare a feței și a gâtului.

Aceste simptome pot fi un semn de reacție alergică gravă.

### **Alte reacții adverse**

Dacă aveți deja dermatită atopică, puteți prezenta reacții locale mai intense pe piele (cum sunt înroșire, umflare sau mâncărime) și alte simptome generale (cum sunt durerea de cap, durerea musculară, senzația de greață sau oboseală), precum și o acutizare sau agravare a afecțiunii dumneavoastră de la nivelul pielii.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost la nivelul locului de injecție. Majoritatea au fost de intensitate ușoară până la moderată și s-au rezolvat fără tratament în decurs de șapte zile.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- durere de cap,
- dureri musculare,
- senzație de greață,
- oboseală,
- durere, înroșire, umflare, întărire sau mâncărime la locul de injecție.

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- frisoane,
- febră,
- durere la nivelul articulațiilor, durere la nivelul extremităților,
- scădere a poftei de mâncare,
- umflătură, modificări de culoare, învinețire sau senzație de căldură la locul de injecție.

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- infecție la nivelul nasului și al gâtului, gripă, infecție a tractului respirator superior,
- umflare a ganglionilor limfatici,

- somn anormal,
- amețeli, anomalii la nivelul pielii,
- rigiditate musculară,
- durere de gât, secreții nazale, tuse,
- diaree, vărsături,
- erupții trecătoare pe piele, mâncărime, inflamație a pielii, sângerare, iritație,
- umflătură la nivelul subrațului, stare generală de rău, înroșire a feței, durere în piept, creșteri ale valorilor analizelor de laborator care investighează funcționarea inimii (cum este troponina I), creștere a concentrației în sânge a enzimelor ficatului, scădere a numărului de globule albe din sânge, scădere a volumului mediu al plachetelor din sânge.

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane):

- infecție a sinusurilor,
- gripă,
- înroșire și disconfort la nivelul ochiului,
- urticarie (erupție similară urzicării),
- modificare a culorii pielii,
- transpirații,
- învinețire a pielii,
- transpirații nocturne,
- umflătură în piele,
- durere de spate,
- durere de ceafă,
- crampe musculare,
- durere musculară,
- slăbiciune musculară,
- umflare a gleznelor, picioarelor sau degetelor,
- bătăi mai rapide ale inimii,
- durere de urechi și în gât,
- durere abdominală,
- uscăciune la nivelul gurii,
- senzație de învârtire (vertij),
- migrenă,
- tulburări la nivelul nervilor, care provoacă slăbiciune, furnicături sau amorțeală,
- somnolență,
- descuamare, inflamație, senzație anormală la nivelul pielii, reacție la locul injectării, erupție trecătoare pe piele, amorțire, uscăciune, afectare a mișcărilor, vezicule la locul de injectare,
- slăbiciune,
- boală similară gripei,
- umflare a feței, a gurii și a gâtului,
- creștere a numărului de globule albe din sânge,
- învinețire.

**Cu frecvență necunoscută** (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- „cădere” temporară a feței pe o parte (paralizie Bell).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează IMVANEX**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la congelator (la  $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  sau  $-50^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ , sau  $-80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ ). Data de expirare depinde de temperatura de păstrare. A nu se recongela vaccinul odată ce a fost decongelat. După decongelare, vaccinul poate fi păstrat la temperaturi de  $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ , la întuneric, timp de până la 2 luni, în cadrul perioadei de valabilitate aprobate, înainte de utilizare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține IMVANEX**

O doză (0,5 ml) conține:

- Substanța activă este virusul viu *Vaccinia Ankara - Bavarian Nordic* modificat<sup>1</sup>, minim  $5 \times 10^7$  U. inf.\*  
\*unități infectante  
<sup>1</sup>Produs în celule embrionare de pui
- Celelalte componente sunt: trometamol, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Acest vaccin conține urme reziduale de proteine din pui, benzonază, și ciprofloxacina.

### **Cum arată IMVANEX și conținutul ambalajului**

După decongelarea vaccinului congelat, IMVANEX este o suspensie injectabilă lăptoasă de culoare galben deschis până la alburii.

IMVANEX este furnizat sub formă de suspensie injectabilă într-un flacon (0,5 ml).

IMVANEX este disponibil în ambalaje care conțin 1 flacon unidoză sau 20 flacoane unidoză.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Bavarian Nordic A/S  
Philip Heymans Allé 3  
DK-2900 Hellerup  
Danemarca  
tel +45 3326 8383  
e-mail regulatory@bavarian-nordic.com

#### **Fabricantul**

Bavarian Nordic A/S  
Hejreskovvej 10A,  
3490 Kvistgaard  
Danemarca

### **Acest prospect a fost revizuit în**

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

---

**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

**Instrucțiuni privind prepararea și administrarea vaccinului:**

Flaconul trebuie lăsat să ajungă la o temperatură între 8°C și 25°C înainte de utilizare. Rotiți ușor flaconul înaintea utilizării. Inspectați vizual suspensia înaintea administrării. În cazul prezenței oricăror particule și/sau unui aspect anormal, vaccinul trebuie eliminat. Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări.

Pentru injectare se extrage în seringă o doză de 0,5 ml.

După decongelare, vaccinul poate fi păstrat la temperaturi de 2°C - 8°C, la întuneric, timp de până la 2 luni, în cadrul perioadei de valabilitate aprobate, înainte de utilizare.

A nu se recongela vaccinul odată ce a fost decongelat.

În absența studiilor de compatibilitate, acest vaccin nu trebuie amestecat cu alte vaccinuri.

**Anexa IV**

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor  
de punere pe piață**



## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru vaccinul antivariolic și împotriva virusului variolei maimuței (virus *Vaccinia Ankara* viu, modificat), concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind paralizia facială/paralizia Bell, provenite din raportări spontane cu o relație temporală strânsă și ținând cont de un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între vaccinul antivariolic și împotriva virusului variolei maimuței (virus *Vaccinia Ankara* viu, modificat) și paralizia facială periferică acută (paralizia Bell) constituie cel puțin o posibilitate rezonabilă. Mai mult, în urma confirmării semnalului de „sincopă/pierdere a cunoștinței”, se susține un avertisment special și măsuri de precauție ca practici medicale uzuale pentru vaccinurile injectabile. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin vaccin antivariolic și împotriva virusului variolei maimuței (virus *Vaccinia Ankara* viu, modificat) trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

### **Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru vaccinul antivariolic și împotriva virusului variolei maimuței (virus *Vaccinia Ankara* viu, modificat), CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin vaccinul antivariolic și împotriva virusului variolei maimuței (virus *Vaccinia Ankara* viu, modificat) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.