

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMVANEX sospensione iniettabile

Vaccino antivaiolo e antivaiolo delle scimmie (virus vaccinico vivo Ankara modificato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 mL) contiene:

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

*unità infettive

¹prodotto in cellule embrionali di pollo

Questo vaccino contiene residui in tracce di proteine di pollo, benzonasi, gentamicina e ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.3).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Sospensione lattescente da giallo chiaro a bianco pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva per la prevenzione del vaiolo, del vaiolo delle scimmie e della malattia da virus vaccinico negli adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Questo vaccino deve essere utilizzato in conformità alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Vaccinazione primaria (soggetti non vaccinati in precedenza contro il virus del vaiolo, del vaiolo delle scimmie o il virus vaccinico)

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

Una seconda dose di 0,5 mL deve essere somministrata non meno di 28 giorni dopo la prima dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Vaccinazione di richiamo (soggetti precedentemente vaccinati contro il virus del vaiolo, del vaiolo delle scimmie o il virus vaccinico)

Non esistono dati sufficientemente adeguati per determinare il momento idoneo per la somministrazione delle dosi di richiamo. Se si considera necessaria una dose di richiamo, deve essere somministrata una dose singola di 0,5 mL (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Popolazione particolare

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

Popolazione pediatrica

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

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

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

Per le istruzioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità e anafilassi

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

Malattia concomitante

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

Raccomandazioni generali

IMVANEX non deve essere somministrato tramite iniezione intravascolare.

Limiti di efficacia del vaccino

L'efficacia protettiva di IMVANEX contro il vaiolo, il vaiolo delle scimmie e la malattia da virus vaccinico non è stata studiata nell'uomo (vedere paragrafo 5.1).

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

Non esistono dati sufficientemente adeguati per determinare il momento idoneo per la somministrazione delle dosi di richiamo.

Una vaccinazione pregressa con IMVANEX può modificare la risposta cutanea al vaccino antivaiolo capace di replicarsi somministrato in un momento successivo, con conseguente risposta cutanea ridotta o assente (vedere paragrafo 5.1).

Soggetti con dermatite atopica

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

Soggetti immunocompromessi

Sono stati generati dati da soggetti con infezione da HIV e conte CD4 ≥ 100 cellule/ μ L e ≤ 750 cellule/ μ L. Nei soggetti con infezione da HIV sono state osservate risposte immunitarie minori in confronto ai soggetti sani (vedere paragrafo 5.1). Non vi sono dati sulla risposta immunitaria a IMVANEX in altri soggetti immunosoppressi.

Con due dosi di IMVANEX somministrate a distanza di 7 giorni l'una dall'altra sono state riscontrate risposte immunitarie minori e una reattività locale leggermente maggiore rispetto a due dosi somministrate a distanza di 28 giorni. Devono quindi essere evitati intervalli di dosaggio inferiori a 28 giorni.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con altri vaccini o medicinali. Pertanto la somministrazione concomitante di IMVANEX con altri vaccini deve essere evitata. La somministrazione concomitante del vaccino con una qualsiasi immunoglobulina, compresa l'immunoglobulina anti-virus vaccinicco (*vaccinia immune globulin, VIG*), non è stata studiata e deve essere evitata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di IMVANEX in donne in gravidanza sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di IMVANEX durante la gravidanza. La somministrazione di IMVANEX in gravidanza deve essere considerata solo qualora i possibili benefici superino qualsiasi rischio potenziale per la madre e per il feto.

Allattamento

Non è noto se IMVANEX sia escreto nel latte materno. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di IMVANEX durante l'allattamento. La somministrazione di IMVANEX durante l'allattamento deve essere considerata solo qualora i possibili benefici superino qualsiasi rischio potenziale per la madre e per il bambino.

Fertilità

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

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

Non vi sono informazioni sull'effetto di IMVANEX sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, alcuni effetti indesiderati riportati nel paragrafo 4.8 possono alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari (ad es. capogiro).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di IMVANEX è stata determinata in 20 studi clinici nei quali 5 261 soggetti naïve al virus vaccinico hanno ricevuto due dosi non inferiori a 5×10^7 U.Inf. a distanza di quattro settimane, mentre 534 soggetti che avevano già ricevuto il virus vaccinico e IMVANEX hanno ricevuto una singola dose di richiamo.

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

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

Elenco tabellare delle reazioni avverse

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

molto comune ($\geq 1/10$)

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

non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Tabella 1: Reazioni avverse segnalate negli studi clinici completati con IMVANEX (N = 7 082 soggetti)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Infezioni ed infestazioni	-	-	Rinofaringite Infezione delle vie respiratorie superiori	Sinusite Influenza Congiuntivite
Patologie del sistema emolinfopoietico	-	-	Linfoadenopatia	-
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	-	Disturbo dell'appetito	-	-
Disturbi psichiatrici	-	-	Disturbo del sonno	-
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	-	Capogiro Parestesia	Emicrania

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1 000, <1/100)	Raro (≥1/10 000, <1/1 000)
				Neuropatia sensoriale periferica Sonnolenza
Patologie dell'orecchio e del labirinto	-	-	-	Vertigine
Patologie cardiache	-	-	-	Tachicardia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	-	-	Dolore faringolaringeo Rinite Tosse	Dolore orofaringeo
Patologie gastrointestinali	Nausea	-	Diarrea Vomito	Bocca secca Dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	-	-	Eruzione cutanea Prurito Dermatite	Orticaria Alterazione del colore della pelle Iperidrosi Ecchimosi Sudorazione notturna Nodulo sottocutaneo Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Dolore a un arto Artralgia	Rigidità muscoloscheletrica	Dolore al dorso Dolore al collo Spasmi muscolari Dolore muscoloscheletrico Debolezza muscolare

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1 000, <1/100)	Raro (≥1/10 000, <1/1 000)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione Eritema in sede di iniezione Tumefazione in sede di iniezione Indurimento in sede di iniezione Prurito in sede di iniezione Stanchezza	Rigor/brividi Nodulo in sede di iniezione Alterazione del colore in sede di iniezione Ematoma in sede di iniezione Calore in sede di iniezione	Tumefazione sotto l'ascella Malessere Emorragia in sede di iniezione Irritazione in sede di iniezione Rossore Dolore toracico	Dolore ascellare Esfoliazione del sito di iniezione Infiammazione in sede di iniezione Parestesia in sede di iniezione Reazione della sede di iniezione Eruzione cutanea in sede di iniezione Edema periferico Astenia Anestesia in sede di iniezione Secchezza in sede di iniezione Compromissione del movimento in sede di iniezione Malattia simil-influenzale Vesciche in sede di iniezione
Esami diagnostici	-	Temperatura corporea aumentata Piressia	Troponina I aumentata Enzimi epatici aumentati Conta dei leucociti diminuita Volume piastrinico medio diminuito	Conta dei leucociti aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	-	-	-	Contusione

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Soggetti con dermatite atopica (DA)

In uno studio clinico non controllato verso placebo, volto a paragonare la sicurezza di IMVANEX in soggetti con DA e in soggetti sani, nei soggetti affetti da DA sono stati osservati eritema (61,2%) e tumefazione (52,2%) in sede di iniezione con una frequenza maggiore in confronto ai soggetti sani (rispettivamente 49,3% e 40,8%). I seguenti sintomi generali sono stati segnalati più frequentemente in soggetti affetti da DA in confronto ai soggetti sani: cefalea (33,1% vs. 24,8%), mialgia (31,8% vs. 22,3%), brividi (10,7% vs. 3,8%), nausea (11,9% vs. 6,8%) e stanchezza (21,4% vs. 14,4%). Il 7% dei soggetti affetti da DA inclusi negli studi clinici con IMVANEX ha manifestato un'esacerbazione o un peggioramento delle condizioni cutanee durante lo studio.

Eruzione cutanea

IMVANEX può scatenare eruzioni cutanee locali o più diffuse. Eventi di eruzione cutanea successiva alla vaccinazione con IMVANEX (osservata nello 0,4% dei soggetti) tendono a manifestarsi prevalentemente nei primi giorni successivi alla vaccinazione, sono di entità da lieve a moderata e si risolvono generalmente senza sequele.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Efficacia negli animali

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

In studi condotti sui topi, la vaccinazione con IMVANEX ha dimostrato di proteggere dall'infezione sperimentale con una dose letale di virus vaccinico replicante.

Immunogenicità

Sieroconversione al virus vaccinico in popolazioni naïve al virus vaccinico, sia sane che particolari

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

Tabella 2 Tassi di sieroconversione misurati tramite ELISA in popolazioni naïve al virus vaccिनico, sia sane che particolari

SCR - ELISA			Giorno 7/14 ¹	Giorno 28 ¹	Giorno 42 ¹
Studio	Condizioni di salute	N	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)
POX-MVA-005 ²	Sani	183	70,9 (63,7; 77,4)	88,9 (83,4; 93,1)	98,9 (96,0; 99,9)
POX-MVA-008 ³	Sani	194	12,5 (8,1; 18,2)	85,4 (79,6; 90,1)	98,5 (95,5; 99,7)
	DA	257	22,9 (17,8; 28,6)	85,4 (80,5; 89,5)	97,3 (94,5; 98,9)
POX-MVA-009 ⁴	Sani	66	69,7 (57,1; 80,4)	72,2 (60,4; 83,0)	96,8 (89,0; 99,6)
POX-MVA-011 ²	Sani	88	29,6 (20,0; 40,8)	83,7 (74,2; 90,8)	98,7 (93,1; 100)
	HIV	351	29,2 (24,3; 34,5)	67,5 (62,1; 72,5)	96,2 (93,4; 98,0)
POX-MVA-013 ²	Sani	2 119 ⁶	ND ⁵	ND ⁵	99,7 (99,4; 99,9)

Tabella 3 Tassi di sieroconversione misurati tramite PRNT in popolazioni naïve al virus vaccिनico, sia sane che particolari

SCR - PRNT			Giorno 7/14 ¹	Giorno 28 ¹	Giorno 42 ¹
Studio	Condizioni di salute	N	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)
POX-MVA-005 ²	Sani	183	45,1 (37,7; 52,6)	56,7 (49,1; 64,0)	89,2 (83,7; 93,4)
POX-MVA-008 ³	Sani	194	5,4 (2,6; 9,8)	24,5 (18,6; 31,2)	86,6 (81,0; 91,1)
	DA	257	5,6 (3,1; 9,3)	26,8 (21,4; 32,7)	90,3 (86,0; 93,6)
POX-MVA-009 ⁴	Sani	66	12,1 (5,4; 22,5)	10,6 (4,4; 20,6)	82,5 (70,9; 90,9)
POX-MVA-011 ²	Sani	88	11,1 (5,2; 20,0)	20,9 (12,9; 31,0)	77,2 (66,4; 85,9)
	HIV	351	15,7 (11,9; 20,1)	22,5 (18,1; 27,4)	60,3 (54,7; 65,8)
POX-MVA-013 ²	Sani	2 119 ⁶	ND ⁵	ND ⁵	99,8 (99,5; 99,9)

¹Il giorno 7/14 corrisponde a 1 o 2 settimane dopo la prima dose di IMVANEX (intervallo di osservazione il giorno 7 solo negli studi POX-MVA-008 e POX-MVA-011; mentre in POX-MVA-005 la prima analisi post-vaccinazione è stata effettuata il giorno 14); il giorno 28 corrisponde a 4 settimane dopo la prima dose di IMVANEX; il giorno 42 corrisponde a 2 settimane dopo la seconda dose di IMVANEX; SCR = percentuale di sieroconversione (*seroconversion rate*); PRNT = test di neutralizzazione con riduzione delle placche (*plaque reduction neutralisation test*); ELISA = test di immunoassorbimento enzimatico (*enzyme-linked immunosorbent assay*) con MVA come antigene; ²serie completa di analisi (*full analysis set*, (FAS) (per POX-MVA-013: serie di analisi di immunogenicità, *immunogenicity analysis set*; IAS); ³serie di analisi per protocollo (*per protocol analysis set*, PPS), ⁴percentuali di sieropositività, ⁵senza prelievo di campioni per l'immunogenicità, ⁶gruppi 1-3 combinati.

Sieroconversione al virus vaccिनico in popolazioni precedentemente esposte al virus vaccिनico, sia sane che particolari

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

Tabella 4 Tassi di sieroconversione misurati tramite ELISA in popolazioni precedentemente esposte al virus vaccinico, sia sane che particolari

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

Tabella 5 Tassi di sieroconversione misurati tramite PRNT in popolazioni precedentemente esposte al virus vaccinico, sia sane che particolari

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

¹Il giorno 0 corrisponde al giorno della vaccinazione con IMVANEX; il giorno 7/14 corrisponde a 1 o 2 settimane dopo la vaccinazione con IMVANEX (prima analisi dopo la vaccinazione il giorno 7 nello studio POX-MVA-011 e il giorno 14 negli studi POX-MVA-005 e POX-MVA-024); il giorno 28 corrisponde a 4 settimane dopo la vaccinazione con IMVANEX; SCR = percentuale di sieroconversione (*seroconversion rate*); ²serie completa di analisi (*full analysis set*, FAS); PRNT = test di neutralizzazione con riduzione delle placche (*plaque reduction neutralisation test*); ELISA = test di immunoassorbimento enzimatico (*enzyme-linked immunosorbent assay*) con MVA come antigene.

Immunogenicità a lungo termine al virus vaccinico nell'uomo

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

Tabella 6 Tassi di sieroconversione misurati tramite ELISA e PRNT in popolazioni naïve al virus vaccinico sane durante 24 mesi

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

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

*rappresenta le percentuali di sieropositività.

Dose di richiamo

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

Tabella 7 Tassi di sieroconversione misurati tramite ELISA e PRNT dopo una dose di richiamo

Immunizzazione primaria	ELISA	N	Giorno 0 ¹		N	Giorno 7 ¹		Giorno 14 ¹	
			S+ %	GMT		S+ %	GMT	S+ %	GMT
2 dosi di IMVANEX		92	72	23	75	100	738	100	1688
Vaccino antivaiolo autorizzato		200	79	39	195	-	-	98	621
	PRNT	N	S+ %	GMT	N	S+ %	GMT	S+ %	GMT
2 dosi di IMVANEX		92	5,4	1	75	92	54	99	125
Vaccino antivaiolo autorizzato		200	77	22	195	-	-	98	190

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

Immunogenicità e attenuazione della risposta cutanea ad ACAM2000 in soggetti sani

IMVANEX è stato confrontato con ACAM2000 (un vaccino anti-vaiolo vivo, attenuato, di “seconda generazione”, prodotto in colture cellulari e autorizzato negli Stati Uniti d’America) in uno studio clinico randomizzato, in aperto, di non inferiorità, condotto in adulti sani (personale militare USA) di età compresa tra 18 e 42 anni e naïve al vaccino anti-vaiolo (studio POX-MVA-006).

Un totale di 433 soggetti è stato randomizzato in rapporto 1:1 a ricevere due dosi di IMVANEX seguite da una singola dose di ACAM2000 a intervalli di quattro settimane, oppure una singola dose di ACAM2000. ACAM2000 è stato somministrato mediante scarificazione.

Il primo endpoint co-primario ha confrontato la risposta in termini di anticorpi neutralizzanti specifici per il virus vaccinico alle visite di picco (giorno 42 dopo la prima vaccinazione con IMVANEX, quando i soggetti ricevevano due dosi in conformità con il protocollo di vaccinazione standard, e giorno 28 per ACAM2000). IMVANEX ha indotto un titolo geometrico medio (*geometric mean titer*, GMT) di picco per gli anticorpi neutralizzanti di 153,5 (n = 185; IC 95% 134,3; 175,6), che è risultato non inferiore al GMT di 79,3 (n = 186; IC 95% 67,1; 93,8) ottenuto dopo scarificazione con ACAM2000.

Per il secondo endpoint co-primario è stato valutato se la vaccinazione con IMVANEX (n = 165) prima della somministrazione di ACAM2000 risultasse in un’attenuazione della reazione cutanea ad ACAM2000 (n = 161), misurata in mm² dell’area massima della lesione. Nei giorni 13-15, l’area massima mediana della lesione nei soggetti ai quali era stato somministrato ACAM2000 è stata di 75 mm² (IC 95% 69,0; 85,0), e di 0,0 (IC 95% 0,0; 2,0) nei soggetti ai quali era stato somministrato IMVANEX.

Popolazione pediatrica

L’Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l’obbligo di presentare i risultati degli studi con IMVANEX in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione del vaiolo, del vaiolo delle scimmie e della malattia da virus vaccinico tramite immunizzazione attiva per la prevenzione del vaiolo, del vaiolo delle scimmie e della malattia da virus vaccinico (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

Circostanze eccezionali

Questo medicinale è stato autorizzato in “circostanze eccezionali”.

Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l’uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute, tolleranza locale, fertilità femminile, tossicità embrio-fetale e postnatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trometamolo

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni a $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$

5 anni a $-50\text{ °C} \pm 10\text{ °C}$

5 anni a $-80\text{ °C} \pm 10\text{ °C}$

Dopo lo scongelamento, il vaccino deve essere usato immediatamente oppure, se in precedenza è stato conservato a $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$, il vaccino può essere conservato a $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ al buio per un massimo di 2 mesi prima dell’uso.

Non ricongelare un flaconcino scongelato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore (a $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$ o a $-50\text{ °C} \pm 10\text{ °C}$ o a $-80\text{ °C} \pm 10\text{ °C}$). La data di scadenza dipende dalla temperatura di conservazione.

Se in precedenza è stato conservato a $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$, il vaccino può essere conservato per un breve periodo di tempo in frigorifero a $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ per un massimo di 2 mesi prima dell’uso.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Confezione da 20 flaconcini monodose.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Attendere che il flaconcino abbia raggiunto una temperatura compresa tra 8 °C e 25 °C prima dell'uso.
Prima dell'uso, scuotere leggermente il flaconcino per almeno 30 secondi.

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

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

Ciascun flaconcino è monouso.

Il vaccino non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/13/855/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 luglio 2013

Data del rinnovo più recente: 23 aprile 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

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

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

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

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

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

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

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

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<p>Per garantire un idoneo monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia, il richiedente deve condurre il seguente studio per raccogliere i dati relativi all'uso di IMVANEX come vaccino profilattico e/o in caso di ritorno in circolazione del vaiolo.</p> <ul style="list-style-type: none">• Studio di efficacia non-interventistico post-autorizzativo (PAES) POX-MVA-039: studio osservazionale, non interventistico, post-autorizzativo sulla sicurezza e l'efficacia della vaccinazione profilattica con IMVANEX dopo la ricomparsa di infezioni dovute al ritorno in circolazione del vaiolo.	Rapporto annuale sullo stato di avanzamento nel contesto di ogni richiesta annuale di revisione
<p>Per garantire un idoneo monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia, il richiedente deve condurre il seguente studio per raccogliere i dati relativi all'uso di IMVANEX come vaccino profilattico e/o in caso di (ri)comparsa del vaiolo delle scimmie.</p> <ul style="list-style-type: none">• Studio di efficacia non-interventistico post-autorizzativo (PAES): studio osservazionale, non interventistico, post-autorizzativo sulla sicurezza e l'efficacia della vaccinazione profilattica con IMVANEX a seguito della (ri)comparsa delle infezioni da virus del vaiolo delle scimmie circolante. Lo studio deve iniziare il prima possibile dopo l'esordio delle infezioni.	Rapporto annuale sullo stato di avanzamento nel contesto di ogni richiesta annuale di revisione