

**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 (virus vaccinico vivo Ankara modificato)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 mL) contiene:

virus vaccinico vivo Ankara modificato – Bavarian Nordic<sup>1</sup>, non meno di  $5 \times 10^7$  U.Inf. \*

\*unità infettive

<sup>1</sup>prodotto in cellule embrionali di pollo

Questo vaccino contiene residui in tracce di proteine di pollo, benzoni, 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 contro il vaiolo negli adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Questo vaccino deve essere utilizzato in conformità alle raccomandazioni ufficiali.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

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

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

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

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

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

Vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

## Popolazione particolare

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

## *Popolazione pediatrica*

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

## Modo di somministrazione

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

Per le istruzioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

## **4.3 Controindicazioni**

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

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

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

IMVANEX non deve essere somministrato tramite iniezione intravascolare.

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

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

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

Una vaccinazione pregressa con IMVANEX può modificare la risposta cutanea al vaccino antivaiolo capace di replicarsi somministrato successivamente, con conseguente risposta cutanea ridotta o assente. Vedere paragrafo 5.1.

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

Sono stati elaborati i dati di soggetti con infezione da HIV e conte CD4  $\geq 100$  cellule/ $\mu$ L e  $\leq 750$  cellule/ $\mu$ L. Nei soggetti con infezione da HIV sono state osservate risposte immunitarie minori in confronto ai soggetti sani (vedere paragrafo 5.1). Non vi sono dati sulla risposta immunitaria a IMVANEX in altri soggetti immunosoppressi.

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

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è 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-vaccinia (*vaccinia immune globulin*, VIG), non è stata studiata e deve essere evitata.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

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

#### Allattamento

Non è noto se IMVANEX sia escreto nel latte materno.

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

#### Fertilità

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

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari**

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di IMVANEX è stata determinata in 20 studi clinici nei quali 5.261 soggetti naïve al virus vaccinico hanno ricevuto due dosi non inferiori a  $5 \times 10^7$  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<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> o richiamo) sono state simili.

#### Riassunto tabellare delle reazioni avverse

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

molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

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

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 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 di colore della pelle Iperidrosi Ecchimosi

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune (≥1/10)</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10.000, &lt;1/1.000)</b>
				Sudorazione notturna Nodulo sottocutaneo Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Dolore alle estremità Artralgia	Rigidità muscoloscheletrica	Dorsalgia Cervicalgia Spasmi muscolari Dolore muscoloscheletrico Debolezza muscolare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore nella sede di iniezione Eritema nella sede di iniezione Gonfiore nella sede di iniezione Indurimento nella sede di iniezione Prurito nella sede di iniezione Affaticamento	Tremiti/brividi Nodulo nella sede di iniezione Alterazione di colore della sede di iniezione Ematoma nella sede di iniezione Calore della sede di iniezione	Gonfiore sotto l'ascella Malessere Emorragia nella sede di iniezione Irritazione della sede di iniezione Vampate Dolore toracico	Dolore ascellare Desquamazione nella sede di iniezione Infiammazione della sede di iniezione Parestesia nella sede di iniezione Reazione della sede di iniezione Eruzione cutanea nella sede di iniezione Edema periferico Astenia Anestesia nella sede di iniezione Secchezza nella sede di iniezione Disturbi dei movimenti nella sede di iniezione Malattia simil-influenzale Vescicole nella sede di iniezione
Esami diagnostici	-	Aumento della temperatura corporea	Aumento della troponina I	Aumento della conta leucocitaria

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)
		Piressia	Aumento degli enzimi epatici Riduzione della conta leucocitaria Riduzione del volume piastrinico medio	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	-	-	-	Contusione

#### Soggetti con dermatite atopica (DA)

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

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

#### Eruzione cutanea

IMVANEX può scatenare eruzioni cutanee locali o più diffuse. Eventi di eruzione cutanea successiva alla vaccinazione con IMVANEX (osservata nello 0,4% 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: vaccino, altri vaccini antivirali, codice ATC: J07BX

#### Efficacia negli animali

Gli studi condotti su primati non umani hanno dimostrato che la vaccinazione con IMVANEX ha indotto una risposta immunitaria e un'efficacia protettiva comparabili ai vaccini anti-vaiolo

tradizionali utilizzati per l'eradicazione del vaiolo e ha protetto gli animali dalla malattia grave associata all'infezione sperimentale di una dose letale di virus del vaiolo della scimmia. Come con i vaccini anti-vaiolo tradizionali, nei primati vaccinati con IMVANEX è stata dimostrata una riduzione significativa sia della mortalità che della morbilità (carica virale, calo ponderale, numero di lesioni vaiolose ecc.) in confronto ai controlli non vaccinati.

### Immunogenicità

#### **Percentuali di sieroconversione in popolazioni naïve al virus vaccिनico sane e particolari**

La popolazione di studio naïve al virus vaccिनico 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 vaccिनico è stata definita come comparsa di titoli anticorpali uguali o superiori al valore soglia del test dopo la somministrazione di due dosi di IMVANEX. Di seguito sono riportate le percentuali di sieroconversione determinate tramite Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) e Plaque Reduction Neutralization test (PRNT):

SCR - ELISA			Giorno 7/14 <sup>1</sup>	Giorno 28 <sup>1</sup>	Giorno 42 <sup>1</sup>
Studio	Condizioni di salute	N	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)
POX-MVA-005 <sup>2</sup>	Sani	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>	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 <sup>4</sup>	Sani	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>	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 <sup>2</sup>	Sani	2119 <sup>6</sup>	ND <sup>5</sup>	ND <sup>5</sup>	99,7 (99,4; 99,9)

SCR - PRNT			Giorno 7/14 <sup>1</sup>	Giorno 28 <sup>1</sup>	Giorno 42 <sup>1</sup>
Studio	Condizioni di salute	N	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)
POX-MVA-005 <sup>2</sup>	Sani	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>	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 <sup>4</sup>	Sani	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>	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 <sup>2</sup>	Sani	2119 <sup>6</sup>	ND <sup>5</sup>	ND <sup>5</sup>	99,8 (99,5; 99,9)

<sup>1</sup>Il 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*); <sup>2</sup> serie completa di analisi (*full analysis set*, (FAS) (per POX-MVA-013: serie di analisi di immunogenicità, *immunogenicity analysis set*; IAS); <sup>3</sup> serie di analisi per protocollo (*per protocol analysis set*, PPS), <sup>4</sup> percentuali di sieropositività, <sup>5</sup> senza prelievo di campioni per l'immunogenicità, <sup>6</sup> gruppi 1-3 combinati.

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

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

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

SCR - PRNT			Giorno 0 <sup>1</sup>	Giorno 7/14 <sup>1</sup>	Giorno 28 <sup>1</sup>	Giorno 42 <sup>1</sup>
Studio	Condizioni di salute	N	SCR %	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)
POX-MVA-005 <sup>2</sup>	Sani	200	-	78,5 (72,2; 84,0)	69,8 (63,0; 76,1)	ND
POX-MVA-024 <sup>2</sup>	Sani	61	-	73,8 (60,9; 84,2)	71,2 (57,9; 82,2)	ND
POX-MVA-011 <sup>2</sup>	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)

<sup>1</sup>Il 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*); <sup>2</sup> serie completa di analisi (*full analysis set*, FAS).

## Immunogenicità a lungo termine nell'uomo

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

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

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

\*rappresenta le percentuali di sieropositività.

### Dose di richiamo

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

Immunizzazione primaria	ELISA	N	Giorno 0 <sup>1</sup>		N	Giorno 7 <sup>1</sup>		Giorno 14 <sup>1</sup>	
			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		S+ %	GMT		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

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

### 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 mm<sup>2</sup> 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 mm<sup>2</sup> (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 dell’infezione da virus del vaiolo tramite immunizzazione attiva contro l’infezione da virus del vaiolo e la malattia che ne deriva (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato in “circostanze eccezionali”.

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

L'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 vaccino non deve essere miscelato con altri medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

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

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

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

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

Non ricongelare un flaconcino scongelato.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Se in precedenza è stato conservato a  $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , il vaccino può essere conservato a breve termine in frigorifero a  $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$  per un massimo di 8 settimane 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.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

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

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

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bavarian Nordic A/S  
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**

{MM/AAAA}

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

## ALLEGATO II

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

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

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

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

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

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• **Rilascio ufficiale dei lotti**

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

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

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

I requisiti definiti 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*, par. 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 MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali, pertanto ai sensi dell'articolo 14, 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	Termine
<p>Per garantire un monitoraggio idoneo della sicurezza e/o dell'efficacia, il richiedente deve condurre i seguenti studi per ottenere dati relativi all'uso di IMVANEX come vaccino profilattico e/o in caso di ritorno in circolazione del vaiolo.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS) POX-MVA-038: studio post-autorizzazione osservazionale, non interventistico, sulla sicurezza della vaccinazione profilattica con IMVANEX per [descrizione della popolazione da sottoporre a vaccinazione]</li><li>• Studio di efficacia non-interventistico post-autorizzativo (PAES) POX-MVA-039: studio post-autorizzazione osservazionale, non interventistico, sulla sicurezza ed efficacia della vaccinazione profilattica con IMVANEX dopo la ricomparsa di infezioni dovute al ritorno in circolazione del vaiolo</li></ul>	<p>Rapporto annuale sullo stato di avanzamento nel contesto di ogni richiesta annuale di revisione</p>