

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMVANEX-injektioneste, suspensio

Isorokko- ja apinarokkorokote (elävä muunneltu vaccinia Ankara -virus)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos (0,5 ml) sisältää:

Elävää muunneltua vaccinia Ankara – Bavarian Nordic -virusta¹ vähintään 5×10^7 Inf.U*

*infektoivaa yksikköä

¹Tuotettu kananpojan alkiosoluissa

Tämä rokote sisältää kanaproteiini, bentsonaasi, gentamisiinijäämiä ja siprofloksasiini (ks. kohta 4.3).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio.

Vaaleankeltainen tai valkea maitomainen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vähintään 12-vuotiaiden henkilöiden aktiiviseen immunisointiin isorokkoa, apinarokkoa ja vaccinia-viruksen aiheuttamaa tautia vastaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Tätä rokotetta tulee käyttää virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Perusimmunisointi (henkilöt, jotka eivät ole aiemmin saaneet rokotetta isorokkoa, apinarokkoa tai vaccinia-viruksia vastaan)

Ensimmäinen 0,5 ml:n annos annetaan sovittuna päivänä.

Toinen 0,5 ml:n annos tulee antaa 28 vuorokauden kuluessa ensimmäisestä annoksesta, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

Tehosterokotus (henkilöt, jotka ovat aiemmin saaneet rokotteen isorokkoa, apinarokkoa tai vaccinia-viruksia vastaan)

Tehosteannosten oikean ajoituksen määrittämiseksi ei ole riittävästi tietoja. Jos tehosteannosta pidetään välttämättömänä, on annettava yksi 0,5 ml:n annos, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

Erityisryhmät

Immuunikatoa sairastavien potilaiden (esim. HIV-infektoituneet ja immunosuppressiohoitoa saavat potilaat), jotka ovat aiemmin saaneet rokotuksen isorokkoa, apinarokkoa tai vaccinia-viruksia vastaan, tulee saada kaksi tehosteannosta. Toinen tehosteannos annetaan 28 vuorokauden kuluessa ensimmäisestä tehosteannoksesta.

Pediatriset potilaat

IMVANEX-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Rokote annetaan ihonalaisena injektionä, mieluiten olkavarteen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen antamisesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai jäämille (kanaproteiini, bentsonaasi, gentamisiini ja siprofloksasiini).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyys ja anafylaksia

Kuten kaikkien injektoitavien rokotteiden käytön yhteydessä, saatavilla on aina oltava asianmukainen hoitovalmius ja valvonta rokotuksesta johtuvan harvinaisen anafylaktisen reaktion varalta.

Samanaikaiset sairaudet

Immuunisaatiota tulee lykätä, jos rokotettavalla on akuutti vaikea kuumetauti tai akuutti infektio. Vähäinen infektio, ja/tai lievä lämmön nousu ei ole este rokottamiselle.

Yleiset suositukset

IMVANEX-valmistetta ei saa antaa suonensisäisenä injektionä.

Rokotteen tehokkuutta koskevat rajoitukset

IMVANEX-valmisteen suojatehoa isorokkoa, apinarokkoa ja vaccinia-viruksen aiheuttamaa tautia vastaan ei ole tutkittu ihmisillä, ks. kohta 5.1.

Rokote ei välttämättä anna suojaavaa immuunivastetta kaikille rokotettaville.

Tehosteannosten oikean ajoituksen määrittämiseksi ei ole riittävästi tietoja.

Aiempi IMVANEX-rokotus saattaa heikentää myöhemmin annettujen, monistumiskykyistä virusta sisältävien isorokkorokotteiden aiheuttamaa ihoreaktiota ("imeytymistä") tai estää imeytymisen, ks. kohta 5.1.

Atooppista dermatiittia sairastavat henkilöt

Atooppista dermatiittia sairastavilla henkilöillä esiintyi rokotuksen jälkeen enemmän paikallisia ja yleisiä oireita (ks. kohta 4.8).

Henkilöt, joiden immuunipuolustus on heikentynyt

Tietoja kerättiin HIV-infektoituneilta henkilöiltä, joiden CD4-luku oli ≥ 100 solua/ μ l ja ≤ 750 solua/ μ l. HIV-infektoituneilla henkilöiden immuunivasteluvut olivat alempia kuin terveillä henkilöillä (ks. kohta 5.1). Tietoja ei ole immuunivasteesta IMVANEX-valmisteelle muilla immunosuppressiosta kärsivillä henkilöillä.

Kahdella 7 päivän välein annetulla IMVANEX-annoksella saavutettiin alempia immuunivasteita ja hieman suurempi paikallinen reaktiogeenisuus kuin kahdella 28 päivän välein annetulla annoksella. Siksi alle 28 päivän annosväliä on vältettävä.

Ahdistukseen liittyvät reaktiot

Ahdistukseen liittyviä reaktioita, kuten vasovagaalisia reaktioita (pyörtyminen), hyperventilaatiota tai stressiin liittyviä reaktioita, voi esiintyä rokotuksen yhteydessä psykogeenisenä vasteena neulanpistoon. On tärkeää huolehtia varotoimista, ettei rokotettava vahingoita itseään pyörtyessään.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia muiden rokotteiden tai lääkevalmisteiden kanssa ei ole tehty. Siksi IMVANEX-valmisteen antamista samanaikaisesti muiden rokotteiden kanssa tulee välttää. Rokotteen samanaikaista antamista vaccinia-immunoglobuliinia (VIG) sisältävien immunoglobuliinien kanssa ei ole tutkittu ja sitä tulee välttää.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

IMVANEX-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta). Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi IMVANEX-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana. IMVANEX-valmisteen antamista raskauden aikana voidaan harkita vain, jos mahdolliset hyödyt ovat äitiin ja sikiöön kohdistuvia mahdollisia riskejä suuremmat.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö IMVANEX-valmiste ihmisillä äidinmaitoon. Varmuuden vuoksi IMVANEX-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää imetyksen aikana. IMVANEX-valmisteen antamista imetyksen aikana voidaan harkita vain, jos mahdolliset hyödyt ovat äitiin ja lapseen kohdistuvia mahdollisia riskejä suuremmat.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ilmennyt merkkejä naaraan tai uroksen hedelmällisyyden heikkenemisestä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

IMVANEX-valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tietoja. Jotkut kohdassa 4.8 mainituista haittavaikutuksista (kuten huimaus) saattavat kuitenkin vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

IMVANEX-valmisteen turvallisuutta on tutkittu 20 kliinisessä tutkimuksessa, joissa 5 261 henkilölle, jotka eivät aiemmin olleet saaneet vaccinia-virusta, annettiin neljän viikon välein kaksi annosta (vähintään 5×10^7 Inf.U) ja vaccinia-virusta ja IMVANEX-valmistetta aiemmin saanelle 534 henkilölle annettiin yksi tehosteannos.

Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset olivat rokotuksille tyypilliset pistoskohdan reaktiot ja yleiset systeemiset reaktiot, jotka olivat voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia ja katosivat itsestään seitsemän päivän kuluessa rokotuksen saamisesta.

Haittavaikutusten määrä molempien rokoteannosten (ensimmäinen ja toinen eli tehoste) olivat samanlaiset.

Haittavaikutustaulukko

Kaikki kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on jaettu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Taulukko 1: Loppuun saatetuissa kliinisissä tutkimuksissa (N = 7 082 henkilöä) ja markkinoille tulon jälkeen raportoidut IMVANEX-valmisteseen liittyvät haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	-	-	Nenänielun tulehdus Ylähengitysteiden tulehdus	Sinuiitti Influenssa Sidekalvotulehdus	-
Veri ja imukudos	-	-	Lymfadenopatia	-	-
Aineenvaihdunta ja ravitus	-	Ruokahaluttomuus	-	-	-
Psyykkiset häiriöt	-	-	Unihäiriöt	-	-
Hermosto	Päänsärky	-	Heitehuimaus Tuntoharhat	Migreeni Perifeerinen neuropaattinen kipu Uneliaisuus	Akuutti perifeerinen kasvohermohalvauus (Bellin pareesi)
Kuulo ja tasapainoelin	-	-	-	Huimaus	-
Sydän	-	-	-	Takykardia	-
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	-	-	Nielun ja kurkunpään kipu Nuha Yskä	Suu- ja nielukipu	-
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	-	Ripuli Oksentelu	Kuiva suu Vatsakipu	-
Iho ja ihonalainen kudos	-	-	Ihottuma Kutina Ihotulehdus	Nokkosihottuma Ihon värjäytyminen Runsas hikoilu Mustelma Yöhikoilu Ihonalainen kyhmy	-

MedDRA- elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
				Angioedeema	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu	Raajakipu Nivelkipu	Tuki- ja liikuntaelimistö n jäykkyys	Selkäkipu Niskakipu Lihaskouristuks et Tuki- ja liikuntaelimistö n kipu Lihashyökkös	-
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohd an kipu Pistoskohd an punoitus Pistoskohd an turvotus Pistoskohd an kovettuma Pistoskohd an kutina Väsymys	Jäykkyys/Vilunvä reet Pistoskohdan kyhmy Pistoskohdan värjäytyminen Pistoskohdan mustelma Pistoskohdan kuumotus	Turvotus kainaloissa Huonovointisuu s Pistoskohdan verenvuoto Pistoskohdan ärtyminen Punastuminen Rintakipu	Kipu kainaloissa Pistoskohdan hilseily Pistoskohdan tulehdus Pistoskohdan tuntoharhat Pistoskohdan reaktio Pistoskohdan ihottuma Raajojen turvotus Voimattomuus Pistoskohdan tunnottomuus Pistoskohdan kuivuus Pistoskohdan liikkeiden rajoittuminen Influenssan kaltaisen sairaus Pistoskohdan rakkulat	-
Tutkimukset	-	Kohonnut ruumiinlämpö Kuume	Suurentunut troponiini I -arv o	Veren valkosolujen lisääntyminen	-

MedDRA- elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
			Maksaentsyymi en lisääntyminen Veren valkosolujen väheneminen Trombosyyttien keskitilavuuden pieneneminen		
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaat iot	-	-	-	Kontuusio	-

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Henkilöt, joilla on atooppinen dermatiitti (AD)

Lumekontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin IMVANEX-valmisteiden turvallisuutta atooppista dermatiittia sairastavilla verrattuna terveisiin henkilöihin, atooppista dermatiittia sairastavilla henkilöillä injektio-kohtaan punoitusta (61,2 %) ja turvotusta (52,2 %) esiintyi useammin kuin terveillä henkilöillä (vastaavat luvut 49,3 % ja 40,8 %). Seuraavia yleisiä oireita esiintyi atooppista dermatiittia sairastavilla henkilöillä useammin kuin terveillä henkilöillä: päänsärky (33,1 % vs. 24,8 %), lihaskipu (31,8 % vs. 22,3 %), vilunväreet (10,7 % vs. 3,8 %), pahoinvointi (11,9 % vs. 6,8 %) ja väsymys (21,4 % vs. 14,4 %).

Atooppista dermatiittia sairastavista henkilöistä 7 %:lla ilmeni IMVANEX-valmisteiden kliinisten tutkimusten aikana iho-oireiden puhkeaminen tai paheneminen.

Ihottuma

IMVANEX saattaa laukaista paikallisen tai laaja-alaisen ihottuman. IMVANEX-rokotteen jälkeen ilmenevä ihottuma (havaittu 0,4 %:lla tutkimushenkilöistä) puhkeaa tavallisesti rokottamista seuraavien päivien aikana, on vaikeusasteeltaan lievä tai keskivaikea ja katoaa tavallisesti ilman jälkitiloja.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Pediatriset potilaat

12–18-vuotiaat nuoret

Parhaillaan käynnissä olevasta DMID 22-0020 -tutkimuksesta saadut välitiedot viittaavat siihen, että turvallisuusprofiili on nuorilla pääpiirteissään samanlainen kuin aikuisilla. Tutkimukseen otettiin 315 nuorta. Tutkimuksen päivään 57 mennessä kerätyt tiedot katsotaan puhtaiksi. Yli 99 %

tutkittavista sai kaksi rokoteannosta. Tämänhetkisen tietokannan mukaan yleisin pistoskohdan reaktio oli pistoskohdan kipu (> 70 %) ja yleisimpiä systeemisiä haittavaikutuksia olivat väsymys (> 50 %) ja päänsärky (50 %).

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: rokotteet, muut virusrokotteet, ATC-koodi: J07BX

Tehokkuus eläimillä

Kädellisillä koe-eläimillä suoritettut tutkimukset osoittivat, että IMVANEX-rokotuksen aiheuttama vasta-ainereaktio ja suojateho olivat vastaavat kuin perinteisten isorokon hävittämiseen käytettyjen isorokkorokotteiden, ja että IMVANEX suojasi kädellisiä koe-eläimiä vakavalta taudilta, joka liittyy tappavaan altistumiseen apinarokkovirukselle. Kuten perinteisten isorokkorokotteiden käytön yhteydessä, myös IMVANEX-valmisteella rokotetuilla kädellisillä koe-eläimillä havaittiin merkitsevää kuolleisuuden ja sairastuvuuden (virusmäärä, painon lasku, leesioden lukumäärä yms.) vähentymistä verrattuna rokottamattomaan kontrolliryhmään.

Hiirillä suoritettut tutkimukset osoittivat, että IMVANEX-rokotus suojasi hiiriä tappavalta altistumiselta replikoituvalle vaccinia-virukselle

Immunogeenisuus

Vaccinia-serokonversion yleisyys terveillä henkilöillä ja erityisryhmillä, jotka eivät olleet aiemmin saaneet vaccinia-virusta

Tutkimusryhmään, joka ei ollut aiemmin saanut vaccinia-virusta, kuului terveitä henkilöitä sekä HIV-infektioituneita ja atooppista dermatiittia sairastavia henkilöitä, jotka saivat 2 annosta IMVANEX-valmistetta 4 viikon välein. Serokonversion yleisyys henkilöillä, jotka eivät olleet aiemmin saaneet vaccinia-virusta, määritettiin vaccinia-viruksen vasta-ainetittereinä, jotka olivat yhtä suuret tai suuremmat kuin testin cut-off-taso kahden IMVANEX-annoksen saamisen jälkeen. Serokonversiot ELISA- ja PRNT-määritysten mukaan:

Taulukko 2 Serokonversion yleisyys ELISA-määrittelyn mukaan terveillä henkilöillä ja erityisryhmillä, jotka eivät olleet aiemmin saaneet vaccinia-virusta

SCR — ELISA			Päivä 7/14 ¹	Päivä 28 ¹	Päivä 42 ¹
Tutkimus	Terveystila	N	SCR % (95 %-n CI)	SCR % (95 %-n CI)	SCR % (95 %-n CI)
POX-MVA-005 ²	Terve	183	70,9 (63,7; 77,4)	88,9 (83,4; 93,1)	98,9 (96,0; 99,9)
POX-MVA-008 ³	Terve	194	12,5 (8,1; 18,2)	85,4 (79,6; 90,1)	98,5 (95,5; 99,7)
	Atooppinen ihottuma	257	22,9 (17,8; 28,6)	85,4 (80,5; 89,5)	97,3 (94,5; 98,9)
POX-MVA-009 ⁴	Terve	66	69,7 (57,1; 80,4)	72,2 (60,4; 83,0)	96,8 (89,0; 99,6)
POX-MVA-011 ²	Terve y	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	Terve	2119 ⁶	Ei sovelleta ⁵	Ei sovelleta ⁵	99,7 (99,4; 99,9)
--------------------------	-------	-------------------	---------------------------	---------------------------	----------------------

Taulukko 3 Serokonversion yleisyys PRNT-määrityksen mukaan terveillä henkilöillä (mukaan lukien aikuiset ja 12–17-vuotiaat nuoret) ja erityisryhmillä, jotka eivät olleet aiemmin saaneet vaccinia-virusta

SCR — PRNT			Päivä 7/14 ¹	Päivä 28 ¹	Päivä 42 ¹
Aikuisilla tehdyt tutkimukset					
Tutkimus	Terveydentila	N	SCR % (95 %:n CI)	SCR % (95 %:n CI)	SCR % (95 %:n CI)
POX-MVA-005 ²	Terve	183	45,1 (37,7; 52,6)	56,7 (49,1; 64,0)	89,2 (83,7; 93,4)
POX-MVA-008 ³	Terve	194	5,4 (2,6; 9,8)	24,5 (18,6; 31,2)	86,6 (81,0; 91,1)
	Atooppinen ihottuma	257	5,6 (3,1; 9,3)	26,8 (21,4; 32,7)	90,3 (86,0; 93,6)
POX-MVA-009 ⁴	Terve	66	12,1 (5,4; 22,5)	10,6 (4,4; 20,6)	82,5 (70,9; 90,9)
POX-MVA-011 ²	Terve	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	Terve	2119 ⁶	Ei sovelleta ⁵	Ei sovelleta ⁵	99,8 (99,5; 99,9)
Nuorilla (12–17-vuotiailla) ja aikuisilla (18–50-vuotiailla) tehty tutkimus – välianalyysin tiedot					
DMID 22-0020 ⁷	Nuoret (haara 5)	310	Ei sovelleta ⁵	82,6 (77,9; 86,6)	99,0 (97,1; 99,8)
	Terveet aikuiset (haarat 3 ja 4) ⁸	210	Ei sovelleta ⁵	75,2 (68,8; 80,9)	97,6 (94,5; 99,2)
	Terveet aikuiset (vain haara 4) ⁸	134	Ei sovelleta ⁵	76,9 (68,8; 83,7)	97,7 (93,5; 99,5)

¹Päivä 7/14 on 1 tai 2 viikkoa ensimmäisen IMVANEX-annoksen antamisen jälkeen (päivän 7 analyysi suoritettiin vain tutkimuksissa POX-MVA-008 ja POX-MVA-011; tutkimuksen POX-MVA-005 ensimmäinen rokotuksen jälkeinen analyysi suoritettiin päivänä 14); päivä 28 on 4 viikkoa ensimmäisen IMVANEX-annoksen antamisen jälkeen; päivä 42 on 2 viikkoa toisen IMVANEX-annoksen antamisen jälkeen; SCR = serokonversion yleisyys; PRNT = plakkineutralisaatiokoe; ELISA = entsyymiin kytketty immunoabsorbenttitesti, jossa antigeeninä käytetään MVA:ta² koko analyysijoukko (FAS) (POX-MVA-013-tutkimuksen osalta: immunogeenisuuden analyysisarja; IAS); ³ protokollan mukainen analyysi (PPS), ⁴ seropositivisuus, ⁵ immunogeenisuusnäytteitä ei otettu, ⁶ yhdistetyt ryhmät 1-3; ⁷ osallistujien lukumäärä mITT-populaatiossa ⁸ haarat 3 ja 4 yhdistettiin verrokkiryhmäksi ensisijaisessa analyysissä.

Vaccinia-serokonversion yleisyys aiemmin vaccinia-virusta saaneilla terveillä henkilöillä ja erityisryhmillä

Aiemmin vaccinia-virusta saaneilla henkilöillä serokonversion määritelmä oli perustitlerin nouseminen vähintään kaksinkertaiseksi yhden IMVANEX-rokotuksen jälkeen.

Taulukko 4 Serokonversion yleisyys ELISA-määrityksen mukaan aiemmin vaccinia-virusta saaneilla terveillä henkilöillä ja erityisryhmillä

SCR - ELISA			Päivä 0 ¹	Päivä 7/14 ¹	Päivä 28 ¹	Päivä 42 ¹
Tutkimus	Terveydentila	N	SCR %	SCR % (95 %:n CI)	SCR % (95 %:n CI)	SCR % (95 %:n CI)
POX-MVA-005 ²	Terve	200	-	95,5 (91,6; 97,9)	93,0 (88,5; 96,1)	Ei sovelleta

SCR - ELISA			Päivä 0 ¹	Päivä 7/14 ¹	Päivä 28 ¹	Päivä 42 ¹
Tutkimus	Terveystila	N	SCR %	SCR % (95 %-n CI)	SCR % (95 %-n CI)	SCR % (95 %-n CI)
POX-MVA-024 ²	Terve	61	-	83,6 (71,9; 91,8)	79,7 (67,2; 89,0)	Ei sovelleta
POX-MVA-011 ²	Terve	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)

Taulukko 5 Serokonversion yleisyys PRNT-määrityksen mukaan aiemmin vaccinia-virusta saaneilla terveillä henkilöillä ja erityisryhmillä

SCR - PRNT			Päivä 0 ¹	Päivä 7/14 ¹	Päivä 28 ¹	Päivä 42 ¹
Tutkimus	Terveystila	N	SCR %	SCR % (95 %-n CI)	SCR % (95 %-n CI)	SCR % (95 %-n CI)
POX-MVA-005 ²	Terve	200	-	78,5 (72,2; 84,0)	69,8 (63,0; 76,1)	Ei sovelleta
POX-MVA-024 ²	Terve	61	-	73,8 (60,9; 84,2)	71,2 (57,9; 82,2)	Ei sovelleta
POX-MVA-011 ²	Terve	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)

¹ Päivä 0 vastaa IMVANEX-rokotuksen antopäivää; päivä 7/14 on 1 tai 2 viikkoa IMVANEX-rokotuksen antamisen jälkeen (ensimmäinen rokotuksen jälkeinen analyysi päivänä 7 tutkimuksessa POX-MVA-011 ja päivänä 14 tutkimuksissa POX-MVA-005 ja POX-MVA-024); päivä 28 on 4 viikkoa IMVANEX-rokotuksen antamisen jälkeen; SCR = serokonversion yleisyys; ² koko analyysijoukko (FAS); PRNT = plakkineutralisaatiokoe; ELISA = entsyymiin kytketty immunoabsorbenttitesti, jossa antigeeninä käytetään MVA:ta.

Pitkän ajan vaccinia-immunogeenisuus ihmisillä

Seuraavassa on esitetty rajalliset tiedot pitkän ajan immunogeenisuudesta 24 kuukauden ajalta perusrokotuksen antamisesta henkilöillä, jotka eivät olleet aiemmin saaneet IMVANEX-valmistetta:

Taulukko 6 Serokonversion yleisyys ELISA- ja PRNT-määritysten mukaan 24 kuukauden ajanjaksolla terveillä henkilöillä, jotka eivät olleet aiemmin saaneet vaccinia-virusta

Kuukausi	N	ELISA		PRNT	
		SCR % (95 %-n CI)	GMT (95 %-n CI)	SCR % (95 %-n CI)	GMT (95 %-n CI)
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 = entsyymiin kytketty immunoabsorbenttitesti, jossa antigeeninä käytetään MVA:ta; GMT = geometrinen keskititeri; N = tutkimusryhmään osallistuneiden henkilöiden lukumäärä; PRNT = plakkineutralisaatiokoe; SCR = serokonversion yleisyys.

*seropositivisuus

Tehosteannos

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa on osoitettu, että IMVANEX-valmisteella voidaan aktivoida immunologiset muistisolut vaccinia-virukselle, jotka on saatu aikaan joko kauan sitten annetulla lisensoidulla isorokkorokotteella tai kaksi vuotta aiemmin annetulla IMVANEX-rokotuksella.

Taulukko 7 Serokonversion yleisyys ELISA- ja PRNT-määritysten mukaan tehosteannoksen jälkeen

Perusimmunisointi	ELISA	N	Päivä 0 ¹		N	Päivä 7 ¹		Päivä 14 ¹	
			S+ %	GMT		S+ %	GMT	S+ %	GMT
2 IMVANEX-annosta		92	72	23	75	100	738	100	1688
Lisensoitu isorokkorokote		200	79	39	195	-	-	98	621
	PRNT	N	Päivä 0 ¹		N	Päivä 7 ¹		Päivä 14 ¹	
			S+ %	GMT		S+ %	GMT	S+ %	GMT
2 IMVANEX-annosta		92	5,4	1	75	92	54	99	125
Lisensoitu isorokkorokote		200	77	22	195	-	-	98	190

¹Päivä 0 on IMVANEX-tehosterokotuksen antopäivä (ennen tehostetta); päivät 7 ja 14 ovat 1 tai 2 viikkoa IMVANEX-tehosterokotuksen jälkeen; N = tutkimusryhmään osallistuvien henkilöiden lukumäärä; ELISA = entsyymiin kytketty immunoabsorbenttitesti, jossa antiigeeninä käytetään MVA:ta; PRNT = plakkinneutralisaatiokoe; S+ = seropositiivisuuden esiintyvyys; GMT = geometrinen keskititeri.

Immunogeenisuus ja ACAM2000-valmisteen imeytymisen heikkeneminen terveillä tutkittavilla

IMVANEX-valmistetta verrattiin ACAM2000-valmisteseen (toisen sukupolven elävään heikennettyyn soluviljelmässä valmistettuun isorokkorokotteeseen, jolla on myyntilupa Yhdysvalloissa) kliinisessä, satunnaistetussa, avoimessa non-inferiority -tutkimuksessa terveillä 18–42-vuotiailla (Yhdysvaltain armeijan henkilökuntaan kuuluvilla) aikuisilla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet isorokkorokotetta (tutkimus POX-MVA-006).

Yhteensä 433 tutkittavaa satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko kaksi annosta IMVANEX-valmistetta ja niiden jälkeen yksi annos ACAM2000-valmistetta neljän viikon välein tai yksi annos ACAM2000-valmistetta. ACAM2000-valmiste annettiin skarifikaation avulla.

Ensimmäisessä yhdistetyssä ensisijaisessa päätetapahtumassa (co-primary endpoint) verrattiin vaccinia-spesifisiä neutraloivia vasta-ainevasteita suurimman pitoisuuden käynneillä (42. päivänä ensimmäisen IMVANEX-rokotteiden saamisen jälkeen tutkittavien saatua kaksi annosta tavanomaisen rokotusaikataulun mukaisesti ja 28. päivänä ACAM2000-valmisteen saamisen jälkeen). IMVANEX-valmisteen indusoima suurin neutralisoivan vasta-aineen tiitterin geometrinen keskiarvo (GMT, geometric mean titer) oli 153,5 (n = 185; 95 %:n CI 134,3; 175,6), mikä oli vertailukelpoinen (non-inferior) ACAM2000-valmisteen GMT:n kanssa (79,3; n = 186; 95 % CI 67,1, 93,8), joka saatiin skarifikaation jälkeen.

Toisessa yhdistetyssä ensisijaisessa päätetapahtumassa arvioitiin, heikensivätkö ennen ACAM2000-valmisteen antoa annetut IMVANEX-rokotteet (n = 165) ACAM2000-valmisteseen liittyneitä ihoreaktioita (n = 161) suurimman leesio pinta-alan (mm²) perusteella mitattuna. Päivinä 13–15 leesio suurin mediaanipinta-ala ACAM2000-valmistetta saaneilla tutkittavilla oli 75 mm² (95 %:n CI 69,0; 85,0) ja IMVANEX-valmistetta saaneilla tutkittavilla 0,0 mm² (95 %:n CI 0,0; 2,0).

Rokotteen tehokkuus

Todellisessa tilanteessa tehdyissä havainnointitutkimuksissa, joihin osallistui (paikallisten suositusten mukaan) rokotuskelpoisia henkilöitä, rokotteen tehokkuus apinarokkoa vastaan osoitettiin vähintään 14 päivän kuluttua rokottamisesta^a, ja mukautetut arviot rokotteen tehokkuudesta vaihtelivat 35 %:sta (95 %:n CI -2–59) 89 %:iin (95 %:n CI 76–95) yhden IMVANEX-annoksen jälkeen ja 66 %:sta (95 %:n CI 47–78) 90 %:iin (95 %:n CI 86–92) kahden IMVANEX-annoksen jälkeen.

Taulukko 8 Rokotteen tehokkuus vähintään 14 päivän kuluttua rokottamisesta^a

Maa	Tutkimusasetelma, ajanjakso	Rokotusstrategia	1 annoksen tehokkuus (%) [95 %-n CI]	2 annoksen tehokkuus (%) [95 %-n CI]
Yhdysvallat	Tapaus-verrokki Elokuu 2022 – maaliskuu 2023	Ennen altistumista/ altistumisen jälkeen	77 % (60–87)	89 % (56–97)
	Tapaus-verrokki Elokuu 2022 – marraskuu 2022	Ennen altistumista	36 % (22–47)*	66 % (47–78)*
	Retrospektiivinen kohortti Toukokuu 2022 – joulukuu 2022	Ennen altistumista/ altistumisen jälkeen	81 % (64–90)*	83 % (28–96)*
	Tapaus-kattavuus Heinäkuu 2022 – lokakuu 2022	Ennen altistumista/ altistumisen jälkeen	86 % (83–89)*	90 % (86–92)*
	Tapaus-verrokki Kesäkuu 2022 – joulukuu 2022	Ennen altistumista/ altistumisen jälkeen	68 % (25–87)*	89 % (44–98)*
Espanja	Retrospektiivinen kohortti Heinäkuu 2022 – joulukuu 2022	Ennen altistumista	79 % (33–100)*,***	-
	Prospektiivinen kohortti Toukokuu 2022 – elokuu 2022	Altistumisen jälkeen	89 % (76–95) ^a	-
Kanada	Tapaus-verrokki Kesäkuu 2022 syyskuu 2022	Ennen altistumista	35 % (-2–59) 65 % (1–87)***	-
Yhdistynyt kuningaskunta	Tapaus-kattavuus Heinäkuu 2022 – joulukuu 2022	Ennen altistumista	78 % (54–89)**	-

Huomautus: kaikki tiedot koskevat mukautettua rokotteen tehokkuutta, joka perustuu ihon alle antoon, ellei toisin ole mainittu.

*Kattaa sekä ihon alle annon että ihon sisään annon.

**Raaka arvio rokotteen tehosta.

***Perustuu yksilötason tietoihin, joita täydennettiin riskikäyttäytymistä koskevilla kyselyvastauksilla.

^a Altistumisen jälkeen annettava rokotus annettiin ≤ 14 päivää altistumisen jälkeen.

Vaikutus sairaalahoitoon

Yhdysvalloissa toukokuun 2022 ja toukokuun 2023 välisenä aikana tehdyssä seurantalutkimuksessa IMVANEX-rokotteen osoitettiin vähentävän apinarokkoon liittyvän sairaalahoidon riskiä.

Apinarokkoon sairastuneisiin rokottamattomiin potilaisiin verrattuna sairaalahoitoon joutumisen todennäköisyys oli 0,27 (95 %-n CI 0,08–0,65) yhden IMVANEX-annoksen jälkeen ja 0,20 (95 %-n CI 0,01–0,90) kahden IMVANEX-annoksen jälkeen. Suhteellisen riskin arvioitu vähenemä oli 73 % yhden IMVANEX-annoksen jälkeen ja 80 % kahden IMVANEX-annoksen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset IMVANEX-valmisteen käytöstä isorokon, apinarokon ja vaccinia-viruksen aiheuttaman taudin ehkäisyssä aktiivisella immunisoinnilla isorokkoa, apinarokkoa ja vaccinia-virusinfektion aiheuttamaa tautia

vastaan yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Käynnissä on parhaillaan nuorilla tehtävä tutkimus (DMID 22-0020⁷), josta on jo saatavilla immunogeenisuustietoja tutkimuksen päivään 43 (14 vuorokautta 2. annoksen jälkeen) asti. Ensisijaista päätetapahtumaa koskevat tulokset osoittavat vasta-ainevasteen yhdenvertaisuuden nuorilla ja aikuisilla vaccinia-spesifisessä neutralisaatiomäärityksessä.

Taulukko 9 Vaccinia-virusspesifisen PRNT:n ensisijaisen hypoteesin testaus, mITT-populaatio

Hypoteesi	Tilasto	Nuoret (N = 313)	Aikuiset ^c (N = 211)	Aikuiset – vain haara 4 (N = 135)
Päivänä 43 humoraalinen immuunivaste ei ole nuorilla huonompi kuin aikuisilla, kun arviointi tehdään vaccinia-spesifisen PRNT:n GMT:n perusteella	n	304	208	132
	GMT (95 %:n CI)	470,3 (422,3; 523,8)	293,2 (249,8; 344,2)	295,7 (240,8; 363,2)
	GMTR (95 %:n CI)	Ei sovelleta	1,60 (1,32; 1,95)	1,59 (1,26; 2,00)
	p-arvo ^a	Ei sovelleta	< 0,001	< 0,001
	Yhdenveroisuustulos ^b	Ei sovelleta	Kyllä	Kyllä

N = osallistujien lukumäärä mITT-populaatiossa; n = niiden osallistujien lukumäärä, joista oli aikapisteessä tietoja; GMT = geometrinen keskititteri; GMTR = geometrisen keskititterin suhde aikuisten ja nuorten välillä; CI = luottamusväli, laskettu käyttämällä Studentin t-jakaumaa GMT:n osalta ja Welch-Satterthwaiten t-testiä GMTR:n osalta.

^a Kahden näytteen t-testi, jossa nollahypoteesin (humoraalinen immuunivaste ei ole nuorilla huonompi kuin aikuisilla) testaamiseen käytettiin erisuurista varianssia, yhdenvertaisuuden (non-inferiority, NI) marginaalia 0,67 ja kaksipuolista tyyppin I virhettä 0,05.

^b Jos GMTR:n 95 %:n luottamusvälin alaraja on 0,67 tai suurempi (NI = 0,174 log₁₀-asteikko) ennen pyöristämistä, tulos on "kyllä".

^c Haarat 3 ja 4 yhdistettiin verrokkiryhmäksi ensisijaisessa analyysissä. Haaran 3 tutkittavat suljettiin pois herkkyysanalyysia varten.

Poikkeukselliset perusteet

Tämän lääkevalmisteiden myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, paikallista toleranssia, naisten hedelmällisyyttä, alkioon ja sikiöön kohdistuvaa sekä postnataalista toksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Trometamoli
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta lämpötilassa -20 °C +/-5 °C
5 vuotta lämpötilassa -50 °C +/-10 °C
9 vuotta lämpötilassa -80 °C +/-10 °C

Sulatettu rokote voidaan säilyttää 2°C – 8°C:ssa pimeässä enintään 2 kuukautta hyväksytyn kestoajan rajoissa ennen käyttöä.

Älä pakasta injektiopulloa uudelleen.

6.4 Säilytys

Säilytä pakastettuna (-20 °C +/-5 °C tai -50 °C +/-10 °C tai -80 °C +/-10 °C). Viimeinen käyttöpäivämäärä riippuu säilytyslämpötilasta.
Rokotetta voidaan säilyttää lyhytaikaisesti jääkaapissa 2 °C – 8 °C:ssa enintään 2 kuukautta hyväksytyn kestoajan rajoissa ennen käyttöä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,5 ml suspensiota injektiopullossa (tyypin I lasi), jossa on tulppa (bromobutylikumi).

Pakkauskoot ovat 1 yhden annoksen injektiopullo, 10 yhden annoksen injektiopulloa tai 20 yhden annoksen injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Anna injektiopullon lämmetä 8 °C – 25 °C:n lämpötilaan ennen käyttöä. Pyöritä injektiopulloa ennen käyttöä kevyesti vähintään 30 sekunnin ajan.

Tarkasta suspensio silmämääräisesti hiukkasten ja värivirheiden varalta. Jos injektiopullo on vahingoittunut tai havaitset suspensiossa hiukkasia ja/tai fyysisiä muutoksia, hävitä rokote.
Vedä injektiota varten ruiskuun 0,5 ml:n annos rokotetta.
Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

Käyttämätön rokote tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/855/001

EU/1/13/855/002

EU/1/13/855/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31. heinäkuuta 2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. huhtikuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EY 114 artiklan mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratoriossa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratoriossa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraava toimenpide mainittuun määräaikaan mennessä:

Numero	Kuvaus	Määräaika
SOB-002	Turvallisuuden ja tehon asianmukaisen arvioinnin varmistamiseksi myyntiluvan haltijan tulee suorittaa seuraava tutkimus tietojen saamiseksi IMVANEX-valmisteen käytöstä profylaktisena rokotteenä ja/tai käytöstä isorokon uudelleen leviämisen yhteydessä. Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen tehokkuustutkimus (PAES) POX-MVA-039: Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen havainnoiva, ei-interventioiva teho- ja turvallisuustutkimus IMVANEX-valmisteen profylaktisesta käytöstä isorokon uudelleen leviämisen yhteydessä.	Raportti on toimitettava joka vuosi vuosittaisen uudelleenarvioinnin yhteydessä.
SOB-004	IMVANEX-turvallisuustietojen luonnehtimiseksi tarkemmin 12–17-vuotiailla nuorilla myyntiluvan haltijan tulee toimittaa DMID 22-0020-tutkimuksen lopullinen kliininen tutkimusraportti. Vaiheen 2 satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus MVA-BN-apinarokkorokotteen käytön ohjaamiseksi julkisissa terveydenhuoltostrategioissa.	30. toukokuuta 2025
SOB-005	IMVANEX-valmisteen turvallisuuden ja tehon asianmukaisen arvioinnin varmistamiseksi aktiivisessa immunisoinnissa isorokkoa ja vaccinia-viruksen aiheuttamaa tautia vastaan myyntiluvan haltijan tulee toimittaa vuotuisia päivityksiä kaikista IMVANEX-valmisteen turvallisuutta ja tehoa koskevista uusista tiedoista.	Raportti on toimitettava joka vuosi vuosittaisen uudelleenarvioinnin yhteydessä.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

1 INJEKTIOPULLON PAKKAUS
10 INJEKTIOPULLON PAKKAUS
20 INJEKTIOPULLON PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMVANEX-injektioneste, suspensio
Isorokko- ja apinarokkorokote (elävä muunneltu vaccinia Ankara -virus)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annoksen (0,5 ml) titteri on vähintään 5×10^7 Inf.U (Inf.U = infektoivaa yksikköä)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Trometamoli
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio.

1 yhden annoksen injektiopullo.
10 yhden annoksen injektiopulloa.
20 yhden annoksen injektiopulloa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Sulata huoneenlämmössä (15 °C – 25 °C). Pyöritä kevyesti vähintään 30 sekunnin ajan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Lisätietoa saat skannaamalla koodin tai vierailemalla osoitteessa <https://imvanex.qrdoc.bavarian-nordic.com>
Lisättävä QR-koodi

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP (-20 °C: +/-5 °C):

EXP (-50 °C: +/-10 °C):

EXP (-80 °C +/-10 °C):

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä pakastettuna (-20 °C +/-5 °C tai -50 °C +/-10 °C tai -80 °C +/-10 °C). Herkkä valolle.

Viimeinen käyttöpäivämäärä riippuu säilytyslämpötilasta.

Lisätietoja sulattamisesta, kestoajasta ja säilytyksestä on pakkausselosteessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bavarian Nordic A/S

Philip Heymans Allé 3

DK-2900 Hellerup

Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/855/001

EU/1/13/855/002

EU/1/13/855/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

IMVANEX-injektio
Isorokko- ja apinarokkorokote
s.c.

2. ANTOTAPA

Ihon alle

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP (-20 °C):
EXP (-50 °C):
EXP (-80 °C):

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 annos (0,5 ml)

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

IMVANEX-injektioneste, suspensio

Isorokko- ja apinarokkorokote (elävä muunneltu vaccinia Ankara -virus)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tämän rokotteen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä IMVANEX on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan IMVANEXia
3. Miten IMVANEX annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. IMVANEXin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä IMVANEX on ja mihin sitä käytetään

IMVANEX on rokote, jota käytetään aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille isorokon, apinarokon ja vaccinia-viruksen aiheuttaman taudin ehkäisemiseen.

Tämän rokotteen seurauksena rokotettavan immuunijärjestelmä (elimistön luonnollinen puolustusjärjestelmä) tuottaa oman suojan muodostamalla vasta-aineita isorokolle, apinarokolle ja vaccinia-viruksille.

IMVANEX ei sisällä isorokkovirusta (variola), apinarokkovirusta eikä vaccinia-viruksia. Se ei voi levittää tai aiheuttaa isorokkoa, apinarokkoa tai vaccinia-virusten aiheuttamaa tartuntaa tai tautia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan IMVANEXia

Sinun ei tule saada IMVANEXia:

- jos olet allerginen tai olet aiemmin saanut äkillisen, hengenvaarallisen allergisen reaktion vaikuttavasta aineesta tai tämän lääkkeen jostakin muusta aineesta (lueteltu kohdassa 6) tai kanaproteiinista, bentsonaasista, gentamisiinista tai siprofloksasiinista, joita rokote saattaa sisältää hyvin pieniä määriä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat IMVANEXia:

- jos sinulla on atooppinen dermatiitti (ks. kohta 4)
- jos sinulla on HIV-infektio tai jokin muu vastustuskykyä heikentävä sairaus tai jos saat vastustuskykyä heikentävää hoitoa
- jos rokotustoimenpide hermostuttaa sinua tai jos olet joskus pyörtynyt neulanpiston jälkeen.

IMVANEXin suojatehoa isorokkoa, apinarokkoa ja vaccinia-viruksen aiheuttamaa tautia vastaan ei ole tutkittu ihmisillä.

Jos olet sairas ja sinulla on korkea kuume, lääkäri lykkää rokottamista, kunnes olet toipunut. Lievän infektion, kuten nuhakuumeen, ei pitäisi olla ongelma, mutta keskustele ensin lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa.

IMVANEX ei ehkä anna täyttä suojaa kaikille rokotetuille.

Aiempi IMVANEX-rokotus saattaa heikentää myöhemmin annettujen, monistumiskykyistä virusta sisältävien isorokkorokotteiden aiheuttamaa ihoreaktiota (””meitymistä”” tai estää imeytymisen.

Muut lääkevalmisteet tai rokotteet ja IMVANEX

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkevalmisteita tai saanut muita rokotteita.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa. Tämän rokotteen käyttöä ei suositella raskauden ja imetyksen aikana. Lääkärisi kuitenkin arvioi, ovatko isorokon, apinarokon ja vaccinia-viruksen aiheuttaman taudin ehkäisemisen odotettavissa olevat hyödyt suuremmat kuin rokotuksen antamisen mahdolliset riskit sinulle ja sikiölle/lapselle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

IMVANEXin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tietoja. On kuitenkin mahdollista, että jos sinulla ilmenee kohdassa 4 mainittuja haittavaikutuksia, jotkut näistä (esim. huimaus) voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

IMVANEX sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten IMVANEX annetaan

Tämä rokote voidaan antaa sinulle riippumatta siitä, oletko saanut aiemmin isorokkorokotuksen.

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa rokotuksen ihon alle, mieluiten olkavarteen. Rokotetta ei saa antaa verisuoneen.

Jos et ole aiemmin saanut rokotusta isorokkoa, apinarokkoa tai vaccinia-viruksia vastaan:

- Saat kaksi rokotusta.
- Toinen rokotus annetaan 28 päivän kuluessa ensimmäisen rokotuksen antamisesta.
- Huolehdi, että saat rokotusohjelman molemmat rokotukset.

Jos olet aiemmin saanut rokotuksen isorokkoa, apinarokkoa tai vaccinia-viruksia vastaan:

- Saat yhden rokotuksen.
- Jos immuunijärjestelmäsi on heikentynyt, saat kaksi rokotusta. Toinen rokotus annetaan 28 päivän kuluessa ensimmäisen rokotuksen antamisesta.

Jos IMVANEX-rokotuskäynti jää väliin

Jos suunniteltu rokotus jää väliin, ota yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan ja sovi uusi rokotusaika.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän rokotteen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hakeudu lähimmän sairaalan ensiapuun, jos havaitset jonkin seuraavista oireista:

- hengitysvaikeudet
- huimaus
- kasvojen tai kaulan turvotus.

Nämä oireet voivat olla vakavan allergisen reaktion merkkejä.

Muut haittavaikutukset

Jos sinulla on atooppinen dermatiitti, paikalliset ihoreaktiot (kuten punoitus, turvotus ja kutina) ja muut yleisoireet (kuten päänsärky, lihaskipu, pahoinvointi tai väsymys) saattavat ilmetä voimakkaampina ja sinulla saattaa esiintyä iho-oireiden puhkeaminen tai paheneminen.

Yleisimmät haittavaikutukset ilmenivät pistoskohdassa. Useimmat niistä olivat lieviä tai kohtalaisia ja hävisivät ilman hoitoa seitsemän päivän kuluessa.

Jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista, ota yhteys lääkäriin.

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- päänsärky
- lihassärky
- pahoinvointi
- väsymys
- kipu, punoitus, turvotus, kovuus tai kutina pistoskohdassa.

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- vilunväreet
- kuume
- nivelkipu, raajakipu
- ruokahaluttomuus
- kovettuma, värjäytyminen, mustelma tai kuumotus pistoskohdassa.

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- nenän ja kurkun infektiot, ylempien hengitysteiden tulehdus
- turvonnut imusolmukkeet
- unihäiriöt
- huimaus, epänormaalit tuntemukset iholla
- lihasjäykkyys
- kurkkukipu, vuotava nenä, yskä
- ripuli oksentelu
- ihottuma, kutina, ihotulehdus
- verenvuoto, ärsytys
- turvotus kainaloissa, huonovointisuus, punastuminen, rintakipu

- suurentuma kardiologisissa laboratorioarvoissa (kuten troponiini I), maksaentsyymiarvon kohoaminen, veren valkosolujen vähentyminen, trombosyyttien keskitilavuuden pieneneminen.

Harvinainen (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- poskiontelotulehdus
- influenssa
- silmän punoitus ja epämiellyttävä tunne silmässä
- nokkosihottuma (nokkosrokko)
- ihon värjäytyminen
- hikoilu
- ihon mustelmat
- yöhikoilu
- kyhmy ihossa
- selkäkipu
- niskakipu
- lihaskouristukset
- lihaskipu
- lihasheikkous
- nilkkojen, jalkojen tai sormien turvotus
- sydämen tiheälyöntisyys
- korva- ja kurkkukipu
- vatsakipu
- kuiva suu
- pyöräyttävä tunne (huimaus)
- migreeni
- hermoaiva, joka aiheuttaa heikkoutta, pistelyä tai puutumista
- uneliaisuutta
- hilseily, tulehdus, tuntoharha, reaktio pistoskohdassa, ihottuma, tunnottomuus, kuivuus, liikkeiden rajoittuminen, rakkulat pistoskohdassa
- heikkouden tunne
- influenssan kaltainen sairaus
- kasvojen, suun ja kurkun turvotus
- veren valkosolujen määrän kasvu
- mustelma.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- tilapäinen kasvojen toisen puolen roikkuminen (Bellin pareesi).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. IMVANEXin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä rokotetta etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä pakastettuna (-20 °C +/-5 °C tai -50 °C +/-10 °C tai -80 °C +/-10 °C). Viimeinen käyttöpäivämäärä riippuu säilytyslämpötilasta. Älä pakasta rokotetta uudelleen. Sulatettu rokote voidaan säilyttää 2 °C – 8 °C:ssa pimeässä enintään 2 kuukautta hyväksytyn kestoajan rajoissa ennen käyttöä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä IMVANEX sisältää

Yksi annos (0,5 ml) sisältää:

- Vaikuttava aine on muunneltu vaccinia Ankara – Bavarian Nordic -virus¹ vähintään 5×10^7 Inf.U*
*infektiivaa yksikköä
¹Tuotettu kananpojan alkiosoluissa
- Muut aineet ovat: trometamoli, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Tämä rokote sisältää kanaproteiini, bentsonaasi, gentamisiini ja siprofloksasiinijäämiä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kun IMVANEX-rokote on sulatettu, se on vaaleankeltainen tai valkea maitomainen injektioneste, suspensio.

IMVANEX toimitetaan injektionesteenä, suspensionä injektiopullossa (0,5 ml).

IMVANEX on saatavana 1 yhden annoksen injektiopullon, 10 yhden annoksen injektiopullon tai 20 yhden annoksen injektiopullon pakkauskokoina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU/ETA-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Ohjeet rokotteen käyttövalmiiksi saattamiseen ja antoon:

Anna injektiopullon lämmetä 8 °C – 25 °C:n lämpötilaan ennen käyttöä. Pyöritä kevyesti ennen käyttöä. Tarkasta suspensio silmämääräisesti ennen rokotuksen antamista. Jos suspensiossa näkyy hiukkasia ja/tai se näyttää epänormaalilta, hävitä rokote. Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

Vedä injektiota varten ruiskuun 0,5 ml:n annos rokotetta.

Sulatettu rokote voidaan säilyttää 2 °C – 8 °C:ssa pimeässä enintään 2 kuukautta hyväksytyn kestoajan rajoissa ennen käyttöä.

Älä pakasta rokotetta uudelleen.

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä rokotetta ei saa sekoittaa muiden rokotteiden kanssa.