PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

IMVANEX suspenzija za injekciju
cjepivo protiv velikih boginja i majmunskih boginja (živi modificirani virus vakcinije Ankara)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (0,5 ml) sadrži:

Modificirani živi virus vakcinije Ankara – Bavarian Nordic[1] u količini ne manjoj od 5 x 10^7 Inf.U*

*infektivne jedinice (engl. *infectious units*)
[1]Proizveden u stanicama pilećeg embrija

Ovo cjepivo u tragovima sadrži ostatne tvari: pileći protein, benzonazu, gentamicin i ciprofloksacin (vidjeti dio 4.3).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.

Bistra do mliječna, svjetložuta do blijedobijela suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aktivna imunizacija osoba u dobi od 12 ili više godina protiv velikih boginja, majmunskih boginja i bolesti uzrokovane virusom vakcinije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Ovo se cjepivo treba primijeniti u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Primarno cijepljenje (osobe koje prethodno nisu bile cijepljene protiv velikih boginja, majmunskih boginja ili bolesti uzrokovane virusom vakcinije)
Prvu dozu od 0,5 ml treba primijeniti na odabrani dan.
Drugu dozu od 0,5 ml treba primijeniti ne ranije od 28 dana nakon prve doze, vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

Docjepljivanje (osobe koje su prethodno bile cijepljene protiv velikih boginja, majmunskih boginja ili bolesti uzrokovane virusom vakcinije)
Nema odgovarajućih podataka da bi se moglo odrediti odgovarajuće vrijeme za docjepljivanje. Ako se smatra da je docjepljivanje neophodno, onda treba primijeniti jednu dozu od 0,5 ml, vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

Posebna populacija
Imunokompromitirani bolesnici (npr. zaraženi HIV-om, bolesnici na imunosupresivnoj terapiji) koji su prethodno bili cijepljeni protiv velikih boginja, majmunskih boginja ili bolesti uzrokovane virusom vakcinije trebaju primiti dvije doze za docijepljivanje (*booster* doze). Drugu *booster* dozu cjepiva treba dati ne ranije od 28 dana nakon prve *booster* doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cjepiva IMVANEX u djece u dobi do 12 godina nisu ustanovljene.
Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Imunizaciju treba provesti supkutanom injekcijom, po mogućnosti u nadlakticu.

Za upute o primjeni vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili tvari preostale u tragovima (pileći protein, benzonaza, gentamicin i ciprofloksacin).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost i anafilaksija

Kao i kod svih injekcijskih cjepiva, uvijek treba imati na raspolaganju odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor za slučaj rijetkih anafilaktičkih reakcija nakon primjene ovog cjepiva.

Istodobna bolest

Imunizaciju treba odgoditi u osoba koje boluju od teške akutne febrilne bolesti ili akutne infekcije. Prisutnost manje infekcije i/ili slabe vrućice ne bi trebala biti razlog za odgađanje cijepljenja.

Općenite preporuke

IMVANEX se ne smije primijeniti intravaskularnom injekcijom.

Ograničenja djelotvornosti cjepiva

Zaštitna djelotvornost cjepiva IMVANEX protiv velikih boginja, majmunskih boginja i bolesti uzrokovane virusom vakcinije nije ispitana u ljudi, vidjeti dio 5.1.

Zaštitni imunološki odgovor ne mora biti izazvan u svih cijepljenih osoba.

Nema odgovarajućih podataka prema kojima bi se moglo odrediti prikladno vrijeme za docjepljivanje.

Prethodno cijepljenje cjepivom IMVANEX može promijeniti kožnu reakciju („plik”) na kasnije primijenjeno replikacijski kompetentno cjepivo protiv velikih boginja, s posljedičnim smanjenjem ili izostankom kožne reakcije (tj. nastanka „plika”), vidjeti dio 5.1.

Osobe s atopijskim dermatitisom

Osobe s atopijskim dermatitisom razvile su više lokalnih i općih simptoma nakon cijepljenja (vidjeti dio 4.8).

Imunokompromitirane osobe

Dobiveni su podaci za osobe zaražene HIV-om s brojem CD4 ≥ 100 stanica/µl i ≤ 750 stanica/µl. Opaženi podaci pokazuju slabiji imunološki odgovor u osoba zaraženih HIV-om u usporedbi sa zdravim osobama (vidjeti dio 5.1). Nema podataka o imunološkom odgovoru na IMVANEX u drugih imunokompromitiranih osoba.

Pokazalo se da je imunološki odgovor nešto slabiji i lokalna reaktogenost nešto veća kod primjene dvije doze cjepiva IMVANEX u razmaku od 7 dana nego kod primjene dvije doze u razmaku od 28 dana. Stoga treba izbjegavati vremenske razmake između doza manje od 28 dana.

Reakcije povezane s anksioznošću
Pri cijepljenju mogu nastati reakcije povezane s anksioznošću, uključujući vazovagalne reakcije (sinkopu), hiperventilaciju ili stresne reakcije, kao psihogeni odgovor na ubod injekcijskom iglom.Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegle ozljede zbog nesvjestice.

Sadržaj natrija
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim cjepivima ili lijekovima. Stoga treba izbjegavati istovremenu primjenu cjepiva IMVANEX s drugim cjepivima.
Istovremena primjena cjepiva s bilo kojim imunoglobulinom, uključujući imunoglobulin vakcinije (VIG) nije ispitana i treba je izbjegavati.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni cjepiva IMVANEX u trudnica su ograničeni (manje od 300 trudnoća). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu cjepiva IMVANEX tijekom trudnoće. Primjenu cjepiva IMVANEX u trudnoći može se razmotriti samo kada se smatra da je moguća korist primjene veća od bilo kojeg mogućeg rizika za majku i fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se IMVANEX u majčino mlijeko. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu cjepiva IMVANEX tijekom dojenja. Primjenu cjepiva IMVANEX tijekom dojenja može se razmotriti samo kada se smatra da je moguća korist primjene veća od bilo kojeg mogućeg rizika za majku i dijete.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala smanjenje plodnosti ženki i mužjaka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema podataka o utjecaju cjepiva IMVANEX na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neke nuspojave navedene u dijelu 4.8 mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (npr. omaglica).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Sigurnost cjepiva IMVANEX ocijenjena je u 20 kliničkih ispitivanja u kojima su 5261 osobe koje prethodno nisu bile cijepljene cjepivom s virusom vakcinije primile dvije doze od najmanje 5×10^7 Inf.U u razmaku od četiri tjedna, dok su 534 osobe koje su prethodno bile cijepljene cjepivom s virusom vakcinije i cjepivom IMVANEX primile jednu *booster* dozu za docjepljivanje.

Najčešće nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima bile su reakcije na mjestu injekcije i uobičajene sistemske reakcije tipične za cjepiva koje su bile blagog do umjerenog intenziteta i povukle su se bez intervencije u roku od sedam dana nakon cijepljenja.

Učestalost nuspojava prijavljenih nakon bilo koje doze cjepiva (1., 2. ili *booster*) bile su slične.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave iz svih kliničkih ispitivanja navedene su prema sljedećoj učestalosti:

Vrlo često (≥ 1/10)
Često (≥ 1/100 i < 1/10)
Manje često (≥ 1/1 000 i < 1/100)
Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1 000)
Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Tablica 1: **Nuspojave zabilježene u završenim kliničkim ispitivanjima (N = 7082 ispitanika) i tijekom iskustva nakon stavljanja cjepiva IMVANEX u promet**

MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1 000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	-	-	nazofaringitis infekcija gornjih dišnih puteva	sinusitis influenca konjunktivitis	-
Poremećaji krvi i limfnog sustava	-	-	limfadenopatija	-	-
Poremećaji metabolizma i prehrane	-	poremećaj apetita	-	-	-
Psihijatrijski poremećaji	-	-	poremećaj spavanja	-	-
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	-	omaglica parestezije	migrena periferna senzorna neuropatija somnolencija	akutna periferna kljenut ličnog živca (Bellova kljenut)
Poremećaji uha i labirinta	-	-	-	vrtoglavica	-
Srčani poremećaji	-	-	-	tahikardija	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	-	-	faringolaringealna bol rinitis	orofaringealni bol	-

MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1 000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
			kašalj		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	-	proljev povraćanje	suha usta bol u abdomenu	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	-	-	osip pruritus dermatitis	urtikarija promjena boje kože hiperhidroza ekhimoza noćno znojenje potkožni čvorić angioedem	-
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	bol u ekstremitetima artralgija	mišićno-koštana ukočenost	bol u leđima bol u vratu mišićni spazmi mišićno-koštana bol mišićna slabost	-
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu injekcije eritem na mjestu injekcije oticanje na mjestu injekcije otvrdnuće na mjestu injekcije pruritus na mjestu injekcije umor	tresavica/zimica čvorić na mjestu injekcije promjena boje kože na mjestu injekcije hematom na mjestu injekcije toplina na mjestu injekcije	oticanje ispod pazuha malaksalost krvarenje na mjestu injekcije iritacija na mjestu injekcije navale crvenila bol u prsištu	bol u pazuhu ljuštenje na mjestu injekcije upala na mjestu injekcije parestezija na mjestu injekcije reakcija na mjestu injekcije osip na mjestu injekcije periferni edemi astenija anestezija na mjestu injekcije suhoća na mjestu injekcije otežani pokreti na mjestu injekcije bolest nalik gripi mjehurići na mjestu injekcije	-
Pretrage	-	povišena tjelesna temperatura pireksija	povišen troponin I povišeni jetreni enzimi snižen broj bijelih krvnih stanica	povećan broj bijelih krvnih stanica	-

MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1 000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
			smanjen prosječni volumen trombocita		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	-	-	-	kontuzija	-

Opis odabranih nuspojava

Osobe s atopijskim dermatitisom (AD)
U kliničkim ispitivanjima bez kontrole placebom u kojima se uspoređivala sigurnost cjepiva IMVANEX u osoba s AD-om i zdravih osoba, osobe s AD-om prijavile su eritem (61,2%) i oticanje (52,2%) na mjestu injekcije s većom učestalošću nego zdrave osobe (49,3% odnosno 40,8%). Sljedeći opći simptomi bili su češće zabilježeni u osoba s AD-om u usporedbi sa zdravim osobama: glavobolja (33,1% naspram 24,8%), mialgija (31,8% naspram 22,3%), zimica (10,7% naspram 3,8%), mučnina (11,9% naspram 6,8%) i umor (21,4% naspram 14,4%).
U kliničkim ispitivanjima cjepiva IMVANEX, 7% osoba s AD-om imalo je pogoršanje svoje kožne bolesti tijekom trajanja ispitivanja.

Osip
IMVANEX može potaknuti nastanak lokalnih osipa ili proširenijih kožnih erupcija. Događaji osipa nakon cijepljenja (s time povezani slučajevi opaženi u 0,4% ispitanika) cjepivom IMVANEX češće nastaju tijekom prvih dana nakon cijepljenja, blagog su do umjerenog intenziteta i obično se povlače bez posljedica.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

Pedijatrijska populacija

Adolescenti u dobi od 12 do 18 godina
Privremeni podaci iz ispitivanja DMID 22-0020 koje je trenutno u tijeku upućuju na to da je sigurnosni profil u adolescenata uglavnom sličan onome u odraslih. U ispitivanje je uključeno 315 adolescenata. Podaci prikupljeni do 57. dana ispitivanja smatraju se očišćenima (engl. *clean data*). Više od 99% primilo je dvije doze cjepiva. Prema trenutnoj bazi podataka, najčešća reakcija na mjestu injekcije bila je bol na mjestu injekcije (> 70%), a najčešće sistemske nuspojave bile su umor (> 50%) i glavobolja (50%).

4.9 Predoziranje

Nije zabilježen nijedan slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, druga virusna cjepiva, ATK oznaka: J07BX

Djelotvornost u životinja

Ispitivanja na ne-humanim primatima (engl. *non-human primate*, NHP) pokazala su da je cijepljenje cjepivom IMVANEX izazvalo imunološki odgovor i zaštitnu djelotvornost usporedive s tradicionalnim cjepivima protiv velikih boginja koja su se primjenjivala kod eradikacije velikih boginja i da je zaštitilo ne-humane primate od teške bolesti povezane sa smrtonosnim izlaganjem virusu majmunskih boginja. Kao što je uočeno kod tradicionalnih cjepiva protiv velikih boginja, pokazano je značajno smanjenje mortaliteta i morbiditeta (virusno opterećenje, gubitak na tjelesnoj težini, broj boginja, itd.) kod ne-humanih primata cijepljenih cjepivom IMVANEX u usporedbi s necijepljenim kontrolama.
Ispitivanja na miševima pokazala su da je cijepljenje cjepivom IMVANEX zaštitilo miševe od smrtonosnog izlaganja replicirajućem virusu vakcinije.

Imunogenost

Stope serokonverzije na virus vakcinije u zdravih i posebnih populacija koje prethodno nisu primile cjepivo s virusom vakcinije

Ispitivana populacija koja prethodno nije primila cjepivo s virusom vakcinije (engl. *Vaccinia-naïve*) uključila je zdrave osobe kao i osobe s HIV-infekcijom i AD-om koje su primile 2 doze cjepiva IMVANEX u razmaku od 4 tjedna. Stopa serokonverzije u osoba koje prethodno nisu primile cjepivo s virusom vakcinije definirana je kao pojava titra protutijela na virus vakcinije jednakog ili većeg od granične vrijednosti u testu, nakon primanja dvije doze cjepiva IMVANEX. Serokonverzije u testovima ELISA i PRNT bile su sljedeće:

Tablica 2: Stope serokonverzije na temelju testa ELISA u zdravih i posebnih populacija koje prethodno nisu primile cjepivo s virusom vakcinije

SCR – ELISA			**7./14. dan[1]**	**28. dan[1]**	**42. dan[1]**
Ispitivanje	**Zdravstveno stanje**	**N**	**SCR % (95% CI)**	**SCR % (95% CI)**	**SCR % (95% CI)**
POX-MVA-005[2]	zdravi	183	70,9 (63,7;77,4)	88,9 (83,4; 93,1)	98,9 (96,0; 99,9)
POX-MVA-008[3]	zdravi	194	12,5 (8,1; 18,2)	85,4 (79,6; 90,1)	98,5 (95,5; 99,7)
	atopijski dermatitis	257	22,9 (17,8; 28,6)	85,4 (80,5; 89,5)	97,3 (94,5; 98,9)
POX-MVA-009[4]	zdravi	66	69,7 (57,1; 80,4)	72,2 (60,4; 83,0)	96,8 (89,0; 99,6)
POX-MVA-011[2]	zdravi	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]	zdravi	2119[6]	ND[5]	ND[5]	99,7 (99,4; 99,9)

Tablica 3: Stope serokonverzije na temelju testa PRNT u zdravih (uključujući odrasle i adolescente u dobi od 12 do 17 godina) i posebnih populacija koje prethodno nisu primile cjepivo s virusom vakcinije

SCR – PRNT			7./14. dan[1]	28. dan[1]	42. dan[1]
Ispitivanja u odraslih					
Ispitivanje	**Zdravstveno stanje**	**N**	**SCR % (95% CI)**	**SCR % (95% CI)**	**SCR % (95% CI)**
POX-MVA-005[2]	zdravi	183	45,1 (37,7; 52,6)	56,7 (49,1; 64,0)	89,2 (83,7; 93,4)
POX-MVA-008[3]	zdravi	194	5,4 (2,6; 9,8)	24,5 (18,6; 31,2)	86,6 (81,0; 91,1)
	atopijski dermatitis	257	5,6 (3,1; 9,3)	26,8 (21,4; 32,7)	90,3 (86,0; 93,6)
POX-MVA-009[4]	zdravi	66	12,1 (5,4; 22,5)	10,6 (4,4; 20,6)	82,5 (70,9; 90,9)
POX-MVA-011[2]	zdravi	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]	zdravi	2119[6]	ND[5]	ND[5]	99,8 (99,5; 99,9)
Ispitivanje u adolescenata (od 12 do 17 godina) i odraslih (od 18 do 50 godina) – podaci iz interim analize					
DMID 22-0020[7]	Adolescenti (skupina 5)	310	N/P[5]	82,6 (77,9; 86,6)	99,0 (97,1; 99,8)
	Zdravi odrasli (skupine 3 i 4)[8]	210	N/P[5]	75,2 (68,8; 80,9)	97,6 (94,5; 99,2)
	Zdravi odrasli (samo skupina 4)[8]	134	N/P[5]	76,9 (68,8; 83,7)	97,7 (93,5; 99,5)

[1]7./14. dan odgovara 1 ili 2 tjedna nakon prve doze cjepiva IMVANEX (vremenska točka analize 7. dana samo u ispitivanjima POX-MVA-008 i POX-MVA-011; u ispitivanju POX-MVA-005 prva analiza nakon cijepljenja provela se 14. dana); 28. dan odgovara 4 tjedna nakon prve doze cjepiva IMVANEX; 42. dan odgovara 2 tjedna nakon druge doze cjepiva IMVANEX; SCR = stopa serokonverzije; PRNT (engl. *plaque reduction neutralisation test*) = neutralizacijski test redukcije plakova; ELISA (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*) = enzimski imuno test uz MVA kao antigen; [2] Analiza ispitanika koji su primili barem jednu dozu cjepiva i imali barem jednu procjenu učinkovitosti (engl. *Full Analysis Set*, FAS) (za POX-MVA-013: skupina ispitanika za analizu imunogenosti; IAS); [3] Analiza ispitanika koji su završili ispitivanje prema protokolu (engl. *Protocol Analysis Set*, PPS), [4]stope seropozitivnosti, [5] nije uzet uzorak za imunogenost, [6]kombinirane skupine 1-3. [7]Broj ispitanika u modificiranoj populaciji planiranoj za liječenje (engl. *modified intent to treat*, mITT). [8]Skupine 3 i 4 spojene su kako bi poslužile kao poredbena skupina u primarnoj analizi.

Stope serokonverzije na virus vakcinije u zdravih i posebnih populacija koje su već primile cjepivo s virusom vakcinije

Serokonverzija u osoba koje su već primile cjepivo s virusom vakcinije (engl. *Vaccinia-experienced*) bila je definirana kao najmanje dvostruko povećanje početnog titra nakon jednog cijepljenja cjepivom IMVANEX.

Tablica 4: Stope serokonverzije na temelju testa ELISA u zdravih i posebnih populacija koje su već primile cjepivo s virusom vakcinije

SCR – ELISA			0. dan[1]	7./14. dan[1]	28. dan[1]	42. dan[1]
Ispitivanje	**Zdravstveno stanje**	**N**	**SCR %**	**SCR % (95% CI)**	**SCR % (95% CI)**	**SCR % (95% CI)**
POX-MVA-005[2]	zdravi	200	-	95,5 (91,6; 97,9)	93,0 (88,5; 96,1)	NA
POX-MVA-024[2]	Zdravi	61	-	83,6 (71,9; 91,8)	79,7 (67,2; 89,0)	NA
POX-MVA-011[2]	Zdravi	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)

Tablica 5: Stope serokonverzije na temelju testa PRNT u zdravih i posebnih populacija koje su već primile cjepivo s virusom vakcinije

SCR – PRNT			0. dan[1]	7./14. dan[1]	28. dan[1]	42. dan[1]
Ispitivanje	**Zdravstveno stanje**	**N**	**SCR %**	**SCR % (95% CI)**	**SCR % (95% CI)**	**SCR % (95% CI)**
POX-MVA-005[2]	Zdravi	200	-	78,5 (72,2; 84,0)	69,8 (63,0; 76,1)	NA
POX-MVA-024[2]	Zdravi	61	-	73,8 (60,9; 84,2)	71,2 (57,9; 82,2)	NA
POX-MVA-011[2]	Zdravi	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]0. dan odgovara danu cijepljenja cjepivom IMVANEX; 7./14. dan odgovara 1 do 2 tjedna nakon cijepljenja cjepivom IMVANEX (prva analiza nakon cijepljenja 7. dana u ispitivanju POX-MVA-011, a 14. dana u ispitivanjima POX-MVA-005 i POX-MVA-024); 28. dan odgovara 4 tjedna nakon cijepljenja cjepivom IMVANEX; SCR = stopa serokonverzije; [2] Analiza ispitanika koji su primili barem jednu dozu cjepiva i imali barem jednu procjenu učinkovitosti (engl. *Full Analysis Set*, FAS); PRNT = neutralizacijski test redukcije plakova; ELISA = enzimski imuno test uz MVA kao antigen.

Dugotrajna imunogenost na virus vakcinije u ljudi

Trenutno su dostupni ograničeni podaci o dugotrajnoj imunogenosti za razdoblje od 24 mjeseca nakon primarnog cijepljenja cjepivom IMVANEX osoba koje prethodno nisu primile cjepivo s virusom vakcinije, kako je prikazano niže:

Tablica 6: Stope serokonverzije tijekom 24 mjeseca, na temelju testova ELISA i PRNT, u zdravih populacija koje prethodno nisu primile cjepivo s virusom vakcinije

		ELISA		PRNT	
Mjesec	**N**	**SCR % (95% CI)**	**GMT (95% CI)**	**SCR % (95% CI)**	**GMT (95% 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 = enzimski imuno test uz MVA kao antigen; GMT (engl. *geometric mean titre*) = geometrijska sredina titra; N = broj ispitanika u određenoj ispitivanoj skupini; PRNT = neutralizacijski test redukcije plakova; SCR = stopa serokonverzije.
*predstavlja stope seropozitivnosti.

Booster doza
Dva su klinička ispitivanja pokazala da IMVANEX može pojačati odgovor na virus vakcinije u slučaju već postojećeg imunološkog pamćenja, izazvanog odobrenim cjepivima protiv velikih boginja prije puno vremena ili dvije godine nakon cjepiva IMVANEX.

Tablica 7: Stope serokonverzije nakon *booster* doze, na temelju testova ELISA i PRNT

Primarna imunizacija		**N**	**0. dan[1]**		**N**	**7. dan[1]**		**14. dan[1]**	
	ELISA		**S+ %**	**GMT**		**S+ %**	**GMT**	**S+ %**	**GMT**
2 doze cjepiva IMVANEX		92	72	23	75	100	738	100	1688
Odobreno cjepivo protiv velikih boginja		200	79	39	195	-	-	98	621
	PRNT		**S+ %**	**GMT**		**S+ %**	**GMT**	**S+ %**	**GMT**
2 doze cjepiva IMVANEX		92	5,4	1	75	92	54	99	125
Odobreno cjepivo protiv velikih boginja		200	77	22	195	-	-	98	190

[1]0. dan odgovara danu docjepljivanja cjepivom IMVANEX (pre-*booster*); 7. i 14. dani odgovaraju 1 ili 2 tjedna nakon docjepljivanja cjepivom IMVANEX; N = broj ispitanika u određenoj ispitivanoj skupini; ELISA = enzimski imuno test uz MVA kao antigen; PRNT = neutralizacijski test redukcije plakova; S+ = stopa seropozitivnosti; GMT = geometrijska sredina titra.

Imunogenost i atenuacija plika uzrokovanog s ACAM2000 u zdravih ispitanika
IMVANEX je bio uspoređen / ispitan u odnosu na ACAM2000 (druga generacija cjepiva sa živim atenuiranim virusom velikih boginja proizvedenim u staničnoj kulturi i licenciranim u Sjedinjenim Američkim Državama) u randomiziranom, otvorenom, kliničkom ispitivanju neinferiornosti u zdravih ispitanika (vojno osoblje SAD-a) u dobi između 18 i 42 godine koji prethodno nisu primili cjepivo protiv velikih boginja (Ispitivanje POX-MVA-006).

Ukupno 433 ispitanika bilo je randomizirano u omjeru 1:1 u skupinu za primanje dviju doza cjepiva IMVANEX nakon kojih je uslijedila jednokratna doza ACAM2000 u intervalima od 4 tjedna ili u skupinu za primanje jednokratne doze ACAM2000. ACAM2000 je bio primijenjen skarifikacijom.

Prva od dviju primarnih mjera ishoda usporedila je odgovore u obliku neutralizirajućih protutijela specifičnih za vakciniju tijekom glavnih posjeta (42. dana nakon prvog cijepljenja za IMVANEX kada su ispitanici primili dvije doze sukladno standardnom rasporedu cijepljenja i 28. dana za ACAM2000). IMVANEX je inducirao vršni titar neutralizirajućih protutijela s geometrijskom srednjom vrijednošću od 153,5 (n = 185; 95% CI 134,3; 175,6) što je bilo neinferiorno naspram geometrijske srednje vrijednosti od 79,3 (n = 186; 95% CI 67,1; 93,8) dobivene nakon skarifikacije s ACAM2000.

Druga primarna mjera ishoda ocijenila je da li cijepljenje cjepivom IMVANEX (n = 165) prije primjene ACAM2000 rezultira atenuacijom kožne reakcije na ACAM2000 (n = 161) mjerenjem maksimalne površine lezije u mm^2. Tijekom 13-15 dana srednja maksimalna površina lezije kod ispitanika koji su primili ACAM2000 iznosila je 75 mm^2 (95% CI 69,0; 85,0), a za skupinu koja je primila IMVANEX to je iznosilo 0,0 (95% CI 0,0; 2,0).

Učinkovitost cjepiva

U opservacijskim ispitivanjima u stvarnim uvjetima (engl. *real-world*) provedenima u pojedinaca pogodnih za cijepljenje (prema nacionalnim preporukama), pokazala se učinkovitost cjepiva protiv bolesti majmunskih boginja najmanje 14 dana nakon cijepljenja[a], s prilagođenim procjenama učinkovitosti cjepiva u rasponu od 35 % (95 % CI, -2-59) do 89 % (95 % CI, 76-95) nakon jedne doze cjepiva IMVANEX te od 66 % (95 % CI, 47-78) do 90 % (95 % CI, 86-92) nakon dvije doze cjepiva IMVANEX.

Tablica 9: Učinkovitost cjepiva najmanje 14 dana nakon cijepljenja[a]

Država	Ustroj ispitivanja, razdoblje	Strategija cijepljenja	Učinkovitost 1 doze % [95 % CI]	Učinkovitost 2 doze % [95 % CI]
SAD	Ispitivanje parova (engl.*case-control*) kolovoz 2022. – ožujak 2023.	PrEP/PEP	77 % (60 - 87)	89 % (56 - 97)
	Ispitivanje parova kolovoz 2022. – studeni 2022.	PrEP	36 % (22 - 47)*	66 % (47 - 78)*
	Retrospektivno kohortno svibanj 2022. – prosinac 2022.	PrEP/PEP	81 % (64 - 90)*	83 % (28 - 96)*
	Usporedba slučajevi-populacija (engl. case-coverage) srpanj 2022. – listopad 2022.	PrEP/PEP	86 % (83 - 89)*	90 % (86 - 92)*
	Ispitivanje parova lipanj 2022. – prosinac 2022.	PrEP/PEP	68 % (25 - 87)*	89 % (44 - 98)*
Španjolska	Retrospektivno kohortno srpanj 2022. – prosinac 2022.	PrEP	79 % (33 - 100)*,**	-
	Prospektivno kohortno svibanj 2022. – kolovoz 2022.	PEP	89 % (76 - 95)[a]	-
Kanada	Ispitivanje parova lipanj 2022. – rujan 2022.	PrEP	35 % (-2-59) 65% (1-87)***	-
UK	*Usporedba slučajevi-populacija* srpanj 2022. – prosinac 2022.	PrEP	78 % (54 - 89)**	-

Napomena: ako nije drugačije navedeno, svi podaci odnose se na prilagođenu učinkovitost cjepiva na temelju supkutane primjene.
*Obuhvaća i supkutanu i intradermalnu primjenu.
**Gruba učinkovitost cjepiva.
***Na temelju individualnih podataka dopunjenih odgovorima na upitnik o rizičnom ponašanju.
[a] PEP (engl. *post-exposure prophylaxis*) primjena < 14 dana nakon izlaganja.
PrEP (engl. *pre-exposure prophylaxis*)

Utjecaj na hospitalizaciju

U ispitivanju praćenja provedenom između svibnja 2022. i svibnja 2023. u SAD-u, pokazalo se da IMVANEX smanjuje rizik od hospitalizacije povezane s majmunskim boginjama. Vjerojatnost hospitalizacije u usporedbi s necijepljenim bolesnicima s majmunskim boginjama nakon primanja jedne doze cjepiva IMVANEX bila je 0,27 (95 % CI; 0,08 – 0,65), a nakon primanja dvije doze cjepiva IMVANEX 0,20 (95 % CI; 0,01 - 0,90). Procijenjeno smanjenje relativnog rizika iznosilo je 73 % nakon jedne doze cjepiva IMVANEX, a 80 % nakon dvije doze cjepiva IMVANEX.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva IMVANEX u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za sprječavanje velikih boginja, majmunskih boginja i bolesti uzrokovane virusom vakcinije aktivnom imunizacijom protiv velikih boginja,

majmunskih boginja i bolesti uzrokovane virusom vakcinije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Trenutno je u tijeku ispitivanje u adolescenata (DMID 22-0020[7]) iz kojeg su već dostupni podaci o imunogenosti prikupljeni do 43. dana ispitivanja (14 dana nakon 2. doze). Rezultati za primarnu mjeru ishoda pokazuju neinferiornost odgovora protutijela u adolescenata u odnosu na onaj u odraslih prema neutralizacijskom testu specifičnom za vakciniju.

Tablica 9: Testiranje primarne hipoteze pomoću PRNT-a specifičnog za virus vakcinije, mITT populacija

Hipoteza	Statistika	Adolescenti (N=313)	Odrasli[c] (N=211)	Odrasli – samo skupina 4 (N=135)
Prema procjeni na temelju GMT-a PRNT-a specifičnog za vakciniju, 43. dana humoralni imunosni odgovor u adolescenata nije inferioran onome u odraslih	n	304	208	132
	GMT (95% CI)	470,3 (422,3; 523,8)	293,2 (249,8; 344,2)	295,7 (240,8; 363,2)
	GMTR (95% CI)	N/P	1,60 (1,32; 1,95)	1,59 (1,26; 2,00)
	p-vrijednost[a]	N/P	<0,001	<0,001
	rezultat neinferiornosti[b]	N/P	da	da

N = broj ispitanika u mITT populaciji; n = broj ispitanika s podacima u nekoj vremenskoj točki; GMT = geometrijska sredina titra; GMTR (engl. *geometric mean titer ratio*) = omjer geometrijske sredine titra u adolescenata i onog u odraslih; CI = interval pouzdanosti, izračunat upotrebom Studentove t raspodjele za GMT i Welch-Satterthwaiteovog t testa zar GMTR.
[a] T-test za dva uzorka s nejednakom varijancom, marginom neinferiornosti (NI) od 0,67 i stopom dvostrane pogreške tipa I od 0,05 za testiranje nulte hipoteze da će humoralni imunosni odgovor u adolescenata biti neinferioran onome u odraslih.
[b] Ako je donja granica 95% CI GMTR-a veća ili jednaka 0,67 (NI = 0,174 log10 ljestvica) prije zaokruživanja, rezultat je „da”.
[c] Skupine 3 i 4 bile su spojene i služile su kao skupina za usporedbu u primarnoj analizi. Ispitanici iz skupine 3 bili su isključeni iz analize osjetljivosti.

Iznimne okolnosti

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”.
To znači da s obzirom na malu učestalost ove bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.
Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, lokalne podnošljivosti, ženske plodnosti, embriofetalne i postnatalne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

trometamol
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine na temperaturi od -20 °C ± 5 °C
5 godine na temperaturi od -50 °C ± 10 °C
9 godina na temperaturi od -80 °C ± 10 °C

Nakon odmrzavanja, cjepivo se prije primjene može čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C u mraku do 2 mjeseca unutar odobrenog roka valjanosti.
Bočica se nakon odmrzavanja ne smije ponovno zamrzavati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču (na temperaturi od -20 °C ± 5 °C ili -50 °C ± 10 °C ili -80 °C ± 10 °C). Rok valjanosti ovisi o temperaturi čuvanja.
Cjepivo se prije primjene može kratkotrajno čuvati u hladnjaku na temperaturi 2 °C do 8 °C u mraku do 2 mjeseca unutar odobrenog roka valjanosti. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml suspenzije u bočici (staklo tipa I) s čepom (bromobutilna guma).

Veličine pakiranja od 1 jednodozne bočice, 10 jednodoznih bočica ili 20 jednodoznih bočica.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene, bočicu treba ostaviti da dosegne temperaturu između 8 °C i 25 °C. Nježno vrtite bočicu prije uporabe najmanje 30 sekundi.

Nakon odmrzavanja, cjepivo IMVANEX je bistra do mliječna, svjetložuta do blijedobijela suspenzija. Može sadržavati svjetložute do blijedobijele nakupine.

Suspenziju treba vizualno pregledati prije primjene da ne sadrži strane čestice i da nije promijenila boju. U slučaju da se primijeti oštećenje bočice, prisutnost stranih čestica i/ili promjena izgleda, cjepivo bacite.
U štrcaljku za injekciju uvlači se doza od 0,5 ml.
Svaka bočica je namijenjena za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bavarian Nordic A/S
Philip Heymans Alle 3
DK-2900 Hellerup
Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/855/001
EU/1/13/855/002
EU/1/13/855/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. srpnja 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari
Bavarian Nordic A/S
Hejreskovvej 10 A, Kvistgård, 3490, Danska

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet
Bavarian Nordic A/S
Hejreskovvej 10 A, Kvistgård, 3490, Danska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Broj	Opis	Do datuma
SOB-002	Da bi se osigurao odgovarajući nadzor sigurnosti i učinkovitosti, nositelj odobrenja provest će sljedeće ispitivanje za prikupljanje podataka kada se IMVANEX primjenjuje kao profilaktičko cjepivo i/ili primjenjuje u slučaju ponovne pojave cirkulirajućih velikih boginja. • Neintervencijsko ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES) POX-MVA-039: Opservacijsko, neintervencijsko ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet za profilaktičko cijepljenje cjepivom IMVANEX nakon ponovne pojave cirkulirajuće infekcije velikim boginjama.	O stanju treba izvještavati svake godine u sklopu svake godišnje ponovne procjene
SOB-004	Radi dopune informacija o sigurnosti primjene lijeka IMVANEX u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina, nositelj odobrenja podnijet će završno izvješće o kliničkom ispitivanju DMID 22-0020: • Randomizirano, otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II u svrhu oblikovanja javnozdravstvenih strategija koje obuhvaćaju primjenu cjepiva MVA-BN protiv majmunskih boginja	28. studenog 2025.
SOB-005	Da bi se osigurao odgovarajući nadzor sigurnosti i učinkovitosti cjepiva IMVANEX kad primjenjuje za aktivnu imunizaciju protiv boginja i bolesti uzrokovanim virusom vakcinije, nositelj odobrenja svake će godine ažurirati sve informacije u vezi sa sigurnošću i djelotvornošću cjepiva IMVANEX.	O stanju treba izvještavati svake godine u sklopu svake godišnje ponovne procjene

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

PAKIRANJE OD 1 BOČICE
PAKIRANJE OD 10 BOČICA
PAKIRANJE OD 20 BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

IMVANEX suspenzija za injekciju
cjepivo protiv velikih boginja i majmunskih boginja (živi modificirani virus vakcinije Ankara)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 doza (0,5 ml) sadrži titar ne manji od 5 x 10^7 Inf.U (Inf.U = infektivne jedinice)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

trometamol
natrijev klorid
voda za injekcije
Za ostale informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju.

1 jednodozna bočica
10 jednodoznih bočica
20 jednodoznih bočica.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutano.
Odmrznuti na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C). Nježno vrtjeti najmanje 30 sekundi.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za dodatne informacije skenirajte QR kôd ili posjetite https://imvanex.qrdoc.bavarian-nordic.com
Mjesto za otisnuti QR kôd

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti (-20 °C ± 5 °C):
Rok valjanosti (-50 °C ± 10 °C):
Rok valjanosti (-80 °C ± 10 °C):

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u zamrzivaču (na temperaturi od -20 °C ± 5 °C ili -50 °C ± 10 °C ili -80 °C ± 10 °C) zaštićeno od svjetlosti. Rok valjanosti ovisi o temperaturi čuvanja.
Za ostale informacije o odmrzavanju, rokovima valjanosti i čuvanju pročitajte uputu o lijeku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bavarian Nordic A/S
Philip Heymans Alle 3
DK-2900 Hellerup
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/855/001
EU/1/13/855/002
EU/1/13/855/003

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

IMVANEX injekcija
cjepivo protiv velikih boginja i majmunskih boginja
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Supkutano

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti (-20 °C):
Rok valjanosti (-50 °C)
Rok valjanosti (-80 °C):

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

IMVANEX suspenzija za injekciju
cjepivo protiv velikih boginja i majmunskih boginja (živi modificirani virus vakcinije Ankara)

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je IMVANEX i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite IMVANEX
3. Kako se primjenjuje IMVANEX
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati IMVANEX
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je IMVANEX i za što se koristi

IMVANEX je cjepivo koje se primjenjuje u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina za sprječavanje velikih boginja, majmunskih boginja i bolesti uzrokovane virusom vakcinije.

Kada neka osoba primi ovo cjepivo, imunološki sustav (prirodni obrambeni sustav u tijelu) stvorit će vlastitu zaštitu u obliku protutijela protiv virusa velikih boginja, majmunskih boginja i virusa vakcinije.
IMVANEX ne sadrži virus velikih boginja (Variola), virus majmunskih boginja niti virus vakcinije. Ne može se proširiti niti izazvati zarazu ili oboljevanje od velikih boginja, majmunskih boginja ni bolesti uzrokovane virusom vakcinije.

2. Što morate znati prije nego primite IMVANEX

Ne smijete primiti IMVANEX

- ako ste alergični ili ste prethodno imali iznenadnu životno opasnu alergijsku reakciju na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6) ili pileći protein, benzonazu, gentamicin ili ciprofloksacin koji mogu biti prisutni u cjepivu u vrlo malim količinama.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije primanja cjepiva IMVANEX:
- ako imate atopijski dermatitis (pogledajte dio 4)
- ako imate HIV-infekciju ili neku drugu bolest ili primate liječenje, koji mogu dovesti do slabljenja imunološkog sustava
- ako ste nervozni zbog postupka cijepljenja ili ako ste ikad izgubili svijest nakon uboda injekcijske igle.

Zaštitna djelotvornost cjepiva IMVANEX protiv velikih boginja, majmunskih boginja i bolesti uzrokovane virusom vakcinije nije ispitana u ljudi.

U slučaju bolesti s visokom temperaturom Vaš će liječnik odgoditi cijepljenje dok Vam ne bude bolje. U slučaju blage infekcije, kao što je prehlada, nije potrebno odgađati cijepljenje, ali najprije razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom.

IMVANEX možda neće pružiti potpunu zaštitu svim osobama koje se cijepe.

Prethodno cijepljenje cjepivom IMVANEX može promijeniti kožnu reakciju („plik”) na kasnije primijenjeno replikacijski kompetentno cjepivo protiv velikih boginja, s posljedičnim smanjenjem ili izostankom kožne reakcije (tj. nastanka „plika”).

Drugi lijekovi ili cjepiva i IMVANEX

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili nedavno ste uzeli bilo koje druge lijekove ili ako ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet. Ne preporučuje se primjena ovog cjepiva tijekom trudnoće i dojenja. Međutim, Vaš će liječnik procijeniti je li moguća korist u smislu sprječavanja velikih boginja, majmunskih boginja i bolesti uzrokovane virusom vakcinije veća od mogućih rizika za Vas i Vaše dijete (plod).

Upravljanje vozilima i strojevima

Nema podataka o utjecaju cjepiva IMVANEX na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Međutim, ako dobijete bilo koju nuspojavu navedenu u dijelu 4, postoji mogućnost da će neke od njih moći utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (npr. omaglica).

IMVANEX sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se primjenjuje IMVANEX

Ovo cjepivo možete primiti bez obzira na to jeste li ili niste već prije primili cjepivo protiv velikih boginja.

Ovo će cjepivo ubrizgati pod kožu (supkutano), po mogućnosti na nadlaktici, Vaš liječnik ili medicinska sestra. Cjepivo se ne smije ubrizgati u krvnu žilu.

Ako nikad prije niste bili cijepljeni protiv velikih boginja, majmunskih boginja ili bolesti uzrokovane virusom vakcinije:

- Primit ćete dvije injekcije.
- Druga injekcija će se dati najranije 28 dana nakon prve.
- Pazite da dovršite ciklus cijepljenja od dvije injekcije.

Ako ste prethodno bili cijepljeni protiv velikih boginja, majmunskih boginja ili bolesti uzrokovane virusom vakcinije:

- Primit ćete jednu injekciju.
- Ako Vam je oslabljen imunološki sustav, primit ćete dvije injekcije s time da ćete drugu injekciju primiti najranije 28 dana nakon prve.

Ako ste zaboravili otići na cijepljenje cjepivom IMVANEX

Ako propustite planiranu injekciju, obavijestite liječnika ili medicinsku sestru i dogovorite sljedeći posjet.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog cjepiva, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Odmah obavijestite liječnika ili odmah otiđite na hitnu službu najbliže bolnice ako dobijete neki od sljedećih simptoma:

- otežano disanje
- omaglica
- oticanje lica i vrata.

Ovi simptomi mogu biti znak ozbiljne alergijske reakcije.

Druge nuspojave

Ako već imate atopijski dermatitis, možete razviti jače lokalne kožne reakcije (kao što su crvenilo, oticanje i svrbež) i druge opće simptome (kao što je glavobolja, bol u mišićima, mučnima i umor), kao i rasplamsavanje ili pogoršanje Vaše kožne bolesti.

Najčešće zabilježene nuspojave bile su na mjestu injiciranja. Većina su bile blage do umjerene naravi i povukle su se bez ikakvog liječenja u roku od sedam dana.

Ako dobijete neku od sljedećih nuspojava, obavijestite svog liječnika.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- bolni mišići
- mučnina
- umor
- bol, crvenilo, oticanje, otvrdnuće ili svrbež na mjestu injekcije.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- zimica
- vrućica
- bol u zglobovima, bol u udovima
- gubitak apetita
- kvržica, promjena boje, modrica ili toplina na mjestu injekcije.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- infekcija nosa i grla, infekcija gornjih dišnih puteva
- otečeni limfni čvorovi
- poremećeno spavanje
- omaglica, poremećen osjet u koži
- ukočenost mišića
- grlobolja, curenje iz nosa, kašalj
- proljev, povraćanje

- osip, svrbež, upala kože
- krvarenje, nadraženost
- oticanje ispod pazuha, loše osjećanje, navale crvenila, bol u prsnom košu, povišene srčane laboratorijske vrijednosti (poput troponina I), povišene vrijednosti jetrenih enzima, snižen broj bijelih krvnih stanica, smanjen prosječni volumen krvnih pločica.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1 000 osoba):
- infekcija sinusa
- gripa
- crvenilo i nelagoda u oku
- koprivnjača
- promjena boje kože
- znojenje
- modrice na koži
- noćno znojenje
- kvržica u koži
- bol u leđima
- bol u vratu
- mišićni grčevi
- bol u mišićima
- slabost u mišićima
- oticanje gležnjeva, stopala ili prstiju na rukama
- ubrzan rad srca
- uhobolja i grlobolja
- bol u trbuhu
- suha usta
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica)
- migrena
- poremećaj živca koji uzrokuje slabost, trnce ili utrnulost
- omamljenost
- ljuskanje, upala, poremećen osjet u koži, reakcija na mjestu injekcije, osip, utrnulost, suhoća, otežane kretnje, mjehurići na mjestu injekcije
- slabost
- bolest nalik gripi
- oticanje lica, usta i grla
- povišen broj bijelih krvnih stanica
- modrice.

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- prolazna spuštenost jedne strane lica (Bellova kljenut).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati IMVANEX

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču (na temperaturi od -20 °C ± 5 °C ili -50 °C ± 10 °C ili -80 °C ± 10 °C). Rok valjanosti ovisi o temperaturi čuvanja. Nemojte ponovno zamrzavati nakon što se cjepivo jednom odmrzne. Nakon odmrzavanja, cjepivo se prije primjene može čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C u mraku do 2 mjeseca unutar odobrenog roka valjanosti.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što IMVANEX sadrži
Jedna doza (0,5 ml) sadrži:

- Djelatna tvar je modificirani živi virus vakcinije Ankara – Bavarian Nordic[1], ne manje od 5×10^7 Inf.U*
  *infektivne jedinice
  [1]Proizveden u stanicama pilećeg embrija

- Drugi sastojci su: trometamol, natrijev klorid i voda za injekcije.

Ovo cjepivo sadrži u tragovima ostatne tvari: pileći protein, benzonazu, gentamicin i ciprofloksacin.

Kako IMVANEX izgleda i sadržaj pakiranja

Nakon što se zamrznuto cjepivo jednom odmrzne, IMVANEX je mliječno svijetložuta do blijedobijela suspenzija za injekciju.

IMVANEX se isporučuje kao suspenzija za injekciju u bočici (0,5 ml).
IMVANEX je dostupan u pakiranju koje sadrži 1 jednodoznu bočicu, 10 jednodoznih bočica ili 20 jednodoznih bočica.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Bavarian Nordic A/S
Philip Heymans Alle 3
DK-2900 Hellerup
Danska

Proizvođač
Bavarian Nordic A/S
Hejreskovvej 10A,
3490 Kvistgaard
Danska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”.
To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.
Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za pripremu i primjenu cjepiva:

Prije uporabe, bočicu treba ostaviti da dosegne temperaturu između 8 °C i 25 °C. Nježno vrtite prije uporabe. Cjepivo IMVANEX je bistra do mliječna, svjetložuta do blijedobijela suspenzija. Može sadržavati svjetložute do blijedobijele nakupine.
Prije primjene vizualno pregledajte suspenziju. U slučaju prisutnosti stranih čestica i/ili neuobičajenog izgleda, cjepivo treba baciti.
Svaka bočica je namijenjena za jednokratnu primjenu.

U štrcaljku za injekciju uvlači se doza od 0,5 ml.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se prije primjene može čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C u mraku do 2 mjeseca unutar odobrenog roka valjanosti.

Cjepivo se nakon odmrzavanja ne smije ponovno zamrzavati.

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovo cjepivo se ne smije miješati s drugim cjepivima.