

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IMVANEX suspensija injekcijām
Baku un pērtiķu baku vakcīna (dzīva, modificēta *Vaccinia* vīrusa *Ankara* celms)
Smallpox and monkeypox vaccine

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena deva (0,5 ml) satur:

dzīva, modificēta *Vaccinia* vīrusa *Ankara* – *Bavarian Nordic* celmu¹ (*Modified Vaccinia Ankara* – *Bavarian Nordic Live virus*) ne mazāk kā 5×10^7 inf. v*

*infekciozās vienības

¹audzēts vistas embriju šūnās

Šī vakcīna satur vistas olbaltumvielu, benzonāzes, gentamicīna un ciprofloksacīns zīmes (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija injekcijām.

Dzidra līdz pienaina suspensija gaiši dzeltenā līdz bālganā krāsā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aktīva imunizācija pret bakām, *pērtiķu bakām* un *vaccinia* vīrusu izraisītu slimību personām no 12 gadu vecuma (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Šī vakcīna jālieto saskaņā ar oficiālajām rekomendācijām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Primārā vakcinācija (personas, kas iepriekš nav vakcinētas pret bakām, pērtiķu bakām vai vaccinia vīrusiem)

Pirmā 0,5 ml deva jāievada izvēlētajā datumā.

Otra 0,5 ml deva jāievada ne ātrāk kā 28 dienas pēc pirmās devas, skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu.

Revakcinācija (personas, kas iepriekš ir vakcinētas pret bakām, pērtiķu bakām vai vaccinia vīrusiem)

Nav pietiekamu datu, lai noteiktu piemērotāko revakcinācijas laiku. Ja nepieciešama revakcinācija, jāievada viena 0,5 ml deva, skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu.

Īpašas populācijas

Imūnkompromitētiem pacientiem (piemēram, HIV inficētiem, pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju), kuri iepriekš vakcinēti pret bakām, pērtiķu bakām vai *vaccinia* vīrusiem, jāsaņem divas revakcinācijas. Otra revakcinācijas deva jāievada ne ātrāk kā 28 dienas pēc pirmās revakcinācijas devas.

Pediatriskā populācija

IMVANEX drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Imunizācija jāveic, izdarot subkutānu injekciju, vēlams augšdelmā.

Ieteikumus par sagatavošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai vistas olbaltumvielu, benzonāzes, gentamicīna un ciprofloksacīns zīmēm.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība un anafilakse

Tāpat kā visu injicējamu vakcīnu ievadīšanas gadījumā, vienmēr jābūt pieejamai atbilstošai medicīniskai palīdzībai un novērošanai reti iespējamo anafilaktisko reakciju gadījumā pēc vakcīnas ievadīšanas.

Vienlaicīga slimība

Imunizācija jāatliek, ja personai ir akūta, smaga slimība ar drudzi vai akūta infekcija. Vakcināciju nav nepieciešams atlikt vieglas infekcijas un/vai nedaudz paaugstinātas ķermeņa temperatūras gadījumā.

Vispārīgi ieteikumi

IMVANEX nedrīkst ievadīt intravaskulāras injekcijas veidā.

Vakcīnas efektivitātes ierobežojumi

IMVANEX aizsardzības efektivitāte pret bakām, pērtiķu bakām un *vaccinia* vīrusu izraisītu slimību cilvēkiem nav pētīta, skatīt 5.1. apakšpunktu.

Ne visiem vakcinētajiem var izveidoties aizsargājošā imūnsistēmas atbildes reakcija.

Nav pietiekamu datu, lai noteiktu piemērotāko revakcinācijas laiku.

Iepriekšēja vakcinācija ar IMVANEX var mainīt ādas reakciju („pozitīvo ādas reakciju”) pēc turpmākas replicēties spējīgas baku vakcīnas ievadīšanas, izraisot vājāku pozitīvo atbildes reakciju vai tās trūkumu, skatīt 5.1. apakšpunktu.

Personas ar atopisko dermatītu

Cilvēkiem ar atopisko dermatītu pēc vakcinācijas novēroja vairāk vietējo un vispārējo simptomu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Personas ar imūnsistēmas nomākumu

Ir iegūti dati par vakcināciju HIV inficētiem cilvēkiem ar CD4 šūnu skaitu ≥ 100 šūnas/ μ l un ≤ 750 šūnas/ μ l. HIV inficētiem cilvēkiem novēroja vājāku imūnsistēmas atbildes reakciju, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati par imūnsistēmas atbildes reakciju pret IMVANEX cita veida imūnsupresijas gadījumā nav pieejami.

Pēc divu IMVANEX devu ievades ar 7 dienu intervālu novēroja zemāku imūnsistēmas atbildes reakciju un nedaudz izteiktāku lokālo reaktogenitāti, salīdzinot ar divu devu ievadi ar 28 dienu intervālu. Šī iemesla dēļ starp devu ievadīšanu vēlams ievērot vismaz 28 dienu intervālu.

Ar trauksmi saistītas reakcijas

Saistībā ar vakcināciju var rasties ar trauksmi saistītas reakcijas, tostarp vazovagālas reakcijas (sinkope), hiperventilācija vai ar stresu saistītas reakcijas, kas ir psihogēna reakcija uz injekcijas adatu. Lai novērstu ģīboņa radītu traumu, ir svarīgi veikt piesardzības pasākumus.

Nātrija saturs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi ar citām vakcīnām vai zālēm nav veikti. Šī iemesla dēļ jāizvairās no IMVANEX ievadīšanas vienlaicīgi ar citām vakcīnām.

Vakcīnas ievadīšana vienlaicīgi ar jebkāda veida imūnglobulīniem, ieskaitot *vaccinia* imūnglobulīnu (VIG), nav pētīta un tāpēc nav vēlama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par IMVANEX lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu). Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no IMVANEX lietošanas grūtniecības laikā. Imvanex lietošanu grūtniecības laikā drīkst apsvērt vienīgi tad, ja iespējamais ieguvums atsver iespējamo risku mātei un auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai IMVANEX izdalās cilvēka pienā. Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no IMVANEX lietošanas laikā, kad māte baro bērnu ar krūti. Imvanex lietošanu laikā, kad māte baro bērnu ar krūti, drīkst apsvērt vienīgi, ja iespējamais ieguvums atsver iespējamo risku mātei un bērnam.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par fertilitātes traucējumiem mātītēm vai tēviņiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav informācijas par IMVANEX ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažas no 4.8. apakšpunktā minētajām nevēlamajām blakusparādībām var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (piemēram, reibonis).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

IMVANEX drošums novērtēts 20 klīniskajos pētījumos, kuros 5 261 pētījuma dalībnieki bez iepriekšējas saskarsmes ar *vaccinia* vīrusu saņēma divas devas, kas nebija mazākas par 5×10^7 inf. v., ar četru nedēļu intervālu, bet 534 dalībnieki ar iepriekšēju saskarsmi ar *vaccinia* vīrusu un IMVANEX saņēma vienu revakcinācijas devu.

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības klīnisko pētījumu laikā bija reakcijas injekcijas vietā un vakcīnu ievadīšanai raksturīgās sistēmiskās blakusparādības, kas bija viegli vai mēreni izteiktas un izzuda bez medicīniskas iejaukšanās septiņu dienu laikā pēc vakcinācijas.

Nevēlamo blakusparādību biežums pēc jebkuras vakcīnas devas (1. devas, 2. vai revakcinācijas devas) neatšķīrās.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Visos klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības norādītas pēc sastopamības biežuma:

ļoti bieži ($\geq 1/10$);

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);

retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$);

reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$);

nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pabeigtajos klīniskajos pētījumos (n = 7 082 dalībnieki) un pēcreģistrācijas pieredzē ar IMVANEX

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1 000 līdz <1/100)	Reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000)	Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas	-	-	Nazofaringīts Augšējo elpceļu infekcija	Sinusīts Gripa Konjunktivīts	-
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	-	-	Limfadenopātija	-	-
Vielmaiņas un uztures traucējumi	-	Ēstgribas traucējumi	-	-	-
Psihiskie traucējumi	-	-	Miega traucējumi	-	-
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	-	Reibonis Parestēzija	Migrēna Perifēra sensorā neiropātija Miegainība	Akūta perifēra sejas paralīze (Bella paralīze)
Ausu un labirinta bojājumi	-	-	-	Vertigo	-
Sirds funkcijas traucējumi	-	-	-	Tahikardija	-
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	-	-	Faringolaringeā las sāpes Rinīts Klepus	Orofaringeālas sāpes	-
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	-	Caureja Vemšana	Sausums mutē Sāpes vēderā	-
Ādas un zemādas audu bojājumi	-	-	Izsitumi Nieze Dermatīts	Nātrene Ādas krāsas izmaiņas Hiperhidroze Ekhimozes Nakts svīšana	-

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1 000 līdz <1/100)	Reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000)	Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
				Subkutāns mezgliņš Angioedēma	
Skeleta- muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi	Sāpes muskuļos	Sāpes ekstremitātēs Sāpes locītavās	Skeleta- muskulu stīvums	Muguras sāpes Sāpes kakla apvidū Muskulu spazmas Skeleta- muskulu sāpes Muskulu vājums	-
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Sāpes injekcijas vietā Eritēma injekcijas vietā Tūska injekcijas vietā Indurācija injekcijas vietā Nieze injekcijas vietā Nogurums	Aukstuma sajūta/drebuļi Mezglīņš injekcijas vietā Ādas krāsas izmaiņas injekcijas vietā Hematoma injekcijas vietā Siltuma sajūta injekcijas vietā	Pietūkums padusē Vispārēja slikta pašsajūta Asiņošana injekcijas vietā Kairinājums injekcijas vietā Piesarkums Sāpes krūšu kurvī	Sāpes padusē Lobīšanās injekcijas vietā Iekaisums injekcijas vietā Parestēzija injekcijas vietā Reakcija injekcijas vietā Izsitumi injekcijas vietā Perifēra tūska Astēnija Anestēzija injekcijas vietā Sausums injekcijas vietā Kustību traucējumi injekcijas vietā Gripai līdzīga slimība Pūslīši injekcijas vietā	-
Izmeklējumi	-	Paaugstināta ķermeņa temperatūra Drudzis	Paaugstināta troponīna I koncentrācija	Paaugstināts leikocītu skaits	-

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1 000 līdz <1/100)	Reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000)	Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
			Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija Samazināts leikocītu skaits Samazināts trombocītu vidējais tilpums		
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	-	-	-	Kontūzija	-

Atlasītu nevēlamo blakusparādību apraksts

Personas ar atopisko dermatītu (AD)

Placebo nekontrolētā klīniskā pētījumā, kurā IMVANEX drošumu cilvēkiem ar AD salīdzināja ar drošumu veseliem cilvēkiem, – cilvēkiem ar AD biežāk ziņoja par eritēmu (61,2%) un tūsku (52,2%) injekcijas vietā, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem (attiecīgi 49,3% salīdzinājumā ar 40,8%). Cilvēkiem ar AD, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem, biežāk novēroja šādus vispārējos simptomus: galvassāpes (33,1% salīdzinājumā ar 24,8%), sāpes muskuļos (31,8% salīdzinājumā ar 22,3%), drebuļus (10,7% salīdzinājumā ar 3,8%), sliktu dūšu (11,9% salīdzinājumā ar 6,8%) un nogurumu (21,4% salīdzinājumā ar 14,4%).

7% cilvēku ar AD IMVANEX klīnisko pētījuma laikā novēroja ādas slimības paasinājumu vai pasliktināšanos.

Izsitumi

IMVANEX var izraisīt lokālus izsitumus vai ģeneralizētus izsitumus. Izsitumi pēc IMVANEX vakcīnas ievadīšanas (saistīti gadījumi novēroti 0,4% pacientu) parasti veidojas pirmajās dienās pēc vakcinācijas, tie ir viegli vai mēreni izteikti un parasti izzūd bez sekām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

Pediatriskā populācija

Pusaudži vecumā no 12-18 gadiem

Starpposma dati no šobrīd notiekoša pētījuma DMID 22-0020 liecina par pārsvarā līdzīgu drošuma profilu pusaudžiem un pieaugušajiem. Pētījumā tika iekļauti 315 pusaudži. Dati, kas iegūti līdz pētījuma 57. dienai, tiek uzskatīti par “tīriem”. Vairāk nekā 99% dalībnieku saņēma divas vakcīnas

devas. Atbilstoši pašreizējai datu bāzei visbiežāk sastopamā reakcija injekcijas vietā bija sāpes injekcijas vietā (> 70%) un visbiežāk sastopamās sistēmiskās nevēlamās blakusparādības bija nogurums (> 50%) un galvassāpes (50%).

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: vakcīnas, citas virālās vakcīnas, ATĶ kods: J07BX

Efektivitāte dzīvniekiem

Pētījumi ar primātiem, kas nepieder cilvēku ģintij, liecina, ka IMVANEX vakcīnas izsauktā imūnsistēmas atbildes reakcija un aizsardzības efektivitāte ir salīdzināma ar tradicionālo baku vakcīnu, ko izmanto baku likvidācijai, iedarbību, un aizsargā cilvēku ģintij nepiederošos primātus no smagas, ar augstu letalitāti saistītas saslimšanas pēc saskares ar pērtiķu baku vīrusu. Tāpat kā lietojot tradicionālās baku vakcīnas, pēc IMVANEX vakcīnas saņemšanas primātiem, kas nepieder cilvēku ģintij, novēroja ievērojamu mirstības un saslimstības (vīrusu slodzes, ķermeņa masas zuduma, bakām raksturīgo ādas bojājumu skaita u.c.) samazināšanos salīdzinājumā ar nevakcinēto kontroles grupu.

Pētījumos ar pelēm ir pierādīts, ka vakcinācija ar IMVANEX pasargā peles no replicēties spējīga *vaccinia* vīrusa nāvējošas iedarbības.

Imunogenitāte

Vaccinia serokonversijas līmenis veseliem cilvēkiem un īpašu populāciju pārstāvjiem, kas iepriekš nav saskārušies ar vaccinia vīrusu

Pētījumā cilvēkiem, kas iepriekš nav saskārušies ar *vaccinia* vīrusu, piedalījās gan veseli brīvprātīgie, gan HIV inficēti pacienti, gan AD pacienti; viņi saņēma 2 IMVANEX devas ar 4 nedēļu intervālu. Serokonversiju cilvēkiem bez iepriekšējas saskarsmes ar *vaccinia* vīrusu definēja kā *vaccinia* antivielu tītru, kas ir līdzvērtīgs vai lielāks par testa robežvērtību pēc divu IMVANEX devu saņemšanas. Serokonversijas līmenis, nosakot ar ELISA un PRNT:

2. tabula. Serokonversijas līmenis, nosakot ar ELISA, veseliem cilvēkiem un īpašu populāciju pārstāvjiem, uri iepriekš nav saskārušies ar vaccinia vīrusu

SCR - ELISA			7./14. diena ¹	28. diena ¹	42. diena ¹
Pētījums	Veselības stāvoklis	N	SCR % (95% TI)	SCR % (95% TI)	SCR % (95% TI)
POX-MVA-005 ²	Veseli	183	70,9 (63,7; 77,4)	88,9 (83,4; 93,1)	98,9 (96,0; 99,9)
POX-MVA-008 ³	Veseli	194	12,5 (8,1; 18,2)	85,4 (79,6; 90,1)	98,5 (95,5; 99,7)
	Atopiskais dermatīts	257	22,9 (17,8; 28,6)	85,4 (80,5; 89,5)	97,3 (94,5; 98,9)
POX-MVA-009 ⁴	Veseli	66	69,7 (57,1; 80,4)	72,2 (60,4; 83,0)	96,8 (89,0; 99,6)
POX-MVA-011 ²	Veseli	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	Veseli	2 119 ⁶	neattiecas ⁵	neattiecas ⁵	99,7 (99,4; 99,9)

3. tabula. Serokonversijas līmenis, nosakot ar PRNT, veseliem cilvēkiem (ieskaitot pieaugušos un pusaudžus vecumā no 12 līdz 17 gadiem) un īpašu populāciju pārstāvjiem, uri iepriekš nav saskārušies ar vaccinia vīrusu

SCR - PRNT			7./14. diena ¹	28. diena ¹	42. diena ¹
Pētījumi pieaugušajiem					
Pētījums	Veselības stāvoklis	N	SCR % (95% TI)	SCR % (95% TI)	SCR % (95% TI)
POX-MVA-005 ²	Veseli	183	45,1 (37,7; 52,6)	56,7 (49,1; 64,0)	89,2 (83,7; 93,4)
POX-MVA-008 ³	Veseli	194	5,4 (2,6; 9,8)	24,5 (18,6; 31,2)	86,6 (81,0; 91,1)
	Atopiskais dermatīts	257	5,6 (3,1; 9,3)	26,8 (21,4; 32,7)	90,3 (86,0; 93,6)
POX-MVA-009 ⁴	Veseli	66	12,1 (5,4; 22,5)	10,6 (4,4; 20,6)	82,5 (70,9; 90,9)
POX-MVA-011 ²	Veseli	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	Veseli	2 119 ⁶	neattiecas ⁵	neattiecas ⁵	99,8 (99,5; 99,9)
Pētījums pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) un pieaugušajiem (vecumā no 18 līdz 50 gadiem) – starpposmu analīzes dati					
DMID 22-0020 ⁷	Pusaudži (5. grupa)	310	neattiecas ⁵	82,6 (77,9; 86,6)	99,0 (97,1; 99,8)
	Veseli pieaugušie (3. un 4. grupa) ⁸	210	neattiecas ⁵	75,2 (68,8; 80,9)	97,6 (94,5; 99,2)
	Veseli pieaugušie	134	neattiecas ⁵	76,9 (68,8; 83,7)	97,7 (93,5; 99,5)

SCR - PRNT			7./14. diena ¹	28. diena ¹	42. diena ¹
Pētījumi pieaugušajiem					
Pētījums	Veselības stāvoklis	N	SCR % (95% TI)	SCR % (95% TI)	SCR % (95% TI)
	(tikai 4. grupa) ⁸				

¹7./14. diena atbilst 1 vai 2 nedēļām pēc pirmās IMVANEX devas (7. dienā analīzi veica tikai POX-MVA-008 un POX-MVA-011 pētījumā; POX-MVA-005 pētījumā pirmā analīze tika veikta 14. dienā pēc vakcinācijas); 28. diena atbilst 4 nedēļām pēc pirmās IMVANEX devas; 42. diena atbilst 2 nedēļām pēc otrās IMVANEX devas; SCR = serokonversijas līmenis; PRNT = vīrusa kultūras neitralizācijas tests (*plaque reduction neutralisation test*); ELISA = enzīmu imūnsorbcijas tests, kā antigēnu izmantojot MVA; ²Pilnas analīzes grupa (*Full Analysis Set*, FAS) (POX-MVA-013: imunogenitātes analīzes grupa (*Immunogenicity Analysis Set*; IAS)); ³Protokolā noteiktās analīzes grupa (*Per Protocol Analysis Set*, PPS), ⁴ seropozitivitātes rādītāji, ⁵ imunogenitāte paraugs nav paņemts, ⁶ kombinētās grupas 1-3. ⁷ Dalībnieku skaits modificētajā ārstēšanai paredzēto pacientu (*modified intention-to-treat*, mITT) populācijā, ⁸ Primārajā analīzē 3. un 4. grupa tika apvienota kā salīdzinājuma zāļu grupa.

Serokonversijas līmenis veseliem cilvēkiem un īpašu populāciju pārstāvjiem, kas iepriekš saskārušies ar vaccinia vīrusu

Serokonversiju cilvēkiem, kas iepriekš saskārušies ar *Vaccinia* vīrusu, definēja kā vismaz divkārtēju sākotnējā antivielu titra pieaugumu pēc vienreizējas IMVANEX vakcinācijas.

4. tabula. Serokonversijas līmenis, nosakot ar ELISA, veseliem cilvēkiem un īpašu populāciju pārstāvjiem, uri iepriekš saskārušies ar vaccinia vīrusu

SCR - ELISA			0. diena ¹	7./14. diena ¹	28. diena ¹	42. diena ¹
Pētījums	Veselības stāvoklis	N	SCR %	SCR % (95% TI)	SCR % (95% TI)	SCR % (95% TI)
POX-MVA-005 ²	Veseli	200	-	95,5 (91,6; 97,9)	93,0 (88,5; 96,1)	neattiecas
POX-MVA-024 ²	Veseli	61	-	83,6 (71,9; 91,8)	79,7 (67,2; 89,0)	neattiecas
POX-MVA-011 ²	Veseli	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)

5. tabula. Serokonversijas līmenis, nosakot ar PRNT, veseliem cilvēkiem un īpašu populāciju pārstāvjiem, uri iepriekš saskārušies ar vaccinia vīrusu

SCR - PRNT			0. diena ¹	7./14. diena ¹	28. diena ¹	42. diena ¹
Pētījums	Veselības stāvoklis	N	SCR %	SCR % (95% TI)	SCR % (95% TI)	SCR % (95% TI)
POX-MVA-005 ²	Veseli	200	-	78,5 (72,2; 84,0)	69,8 (63,0; 76,1)	neattiecas
POX-MVA-024 ²	Veseli	61	-	73,8 (60,9; 84,2)	71,2 (57,9; 82,2)	neattiecas
POX-MVA-011 ²	Veseli	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)

¹0. diena atbilst IMVANEX vakcīnas ievadīšanas dienai; 7./14. diena atbilst 1 vai 2 nedēļām pēc IMVANEX vakcīnas ievadīšanas (POX-MVA-011 pētījumā pirmā analīze pēc vakcinācijas veikta 7. dienā, un POX-MVA-005 un POX-MVA-024 pētījumā pirmā analīze pēc vakcinācijas veikta 14. dienā); 28. diena atbilst 4 nedēļām pēc IMVANEX vakcīnas ievadīšanas; SCR = serokonversijas līmenis; ²Pilnas analīzes grupa (FAS); PRNT = vīrusa kultūras neitralizācijas tests (*plaque reduction neutralisation test*); ELISA = enzīmu imūnsorbcijas tests, kā antigēnu izmantojot MVA.

Ilgtermiņa imunogenitāte pret vaccinia cilvēkiem

Šobrīd pieejami ierobežoti dati par ilgtermiņa imunogenitāti 24 mēnešu periodā pēc primārās IMVANEX vakcinācijas cilvēkiem bez iepriekšējas saskarsmes ar vaccinia vīrusu:

6. tabula. Serokonversijas līmenis, nosakot ar ELISA un PRNT, veseliem cilvēkiem, uri iepriekš nav saskārušies ar vaccinia vīrusu, 24 mēnešu laikā

Mēnesis	N	ELISA		PRNT	
		SCR % (95% TI)	GMT (95% TI)	SCR % (95% TI)	GMT (95% TI)
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 = enzīmu imūnsorbcijas tests, kā antigēnu izmantojot MVA; GMT= vidējais ģeometriskais antivielu titrs; N = personu skaits specifiskajā pētījuma grupā; PRNT = vīrusa kultūras neitralizācijas tests; SCR = serokonversijas līmenis.

*attēlo seropozitivitātes rādītājus.

Revakcinācijas deva

Divi klīniskie pētījumi liecina, ka IMVANEX spēj pastiprināt pastāvošo imunoloģisko atmiņas reakciju pret vaccinia, kas iegūta pēc sen veiktas licencētu baku vakcīnu ievades vai divus gadus pēc IMVANEX ievadīšanas.

7. tabula. Serokonversijas līmenis, nosakot ar ELISA un PRNT, pēc revakcinācijas devas

Primārā imunizācija		N	0. diena ¹		N	7. diena ¹		14. diena ¹	
			S+ %	GMT		S+ %	GMT	S+ %	GMT
2 IMVANEX devas	ELISA	92	72	23	75	100	738	100	1 688
Licencēta baku vakcīna		200	79	39	195	-	-	98	621
	PRNT		S+ %	GMT		S+ %	GMT	S+ %	GMT
2 IMVANEX devas		92	5,4	1	75	92	54	99	125
Licencēta baku vakcīna		200	77	22	195	-	-	98	190

¹0. diena atbilst IMVANEX revakcinācijas devas ievadīšanai (pirms revakcinācijas); 7. un 14. diena atbilst 1 vai 2 nedēļām pēc IMVANEX revakcinācijas devas ievadīšanas; N = personu skaits specifiskajā pētījuma grupā; ELISA = enzīmu imūnsorbcijas tests, kā antigēnu izmantojot MVA; PRNT = vīrusa kultūras neitralizācijas tests; S+ = seropozitivitātes rādītājs; GMT = vidējais ģeometriskais antivielu titrs.

Imunogenitāte un vājināšanās veseliem pacientiem, kuri saņēma ACAM2000

IMVANEX novērtēja/salīdzināja ar ACAM2000 („otrās paaudzes” dzīvu novājinātu baku vakcīnu, kas ražota šūnu kultūrā un licencēta Amerikas Savienotajās Valstīs) randomizētā, atklātā līdzvērtības noteikšanas klīniskā pētījumā ar veseliem pieaugušajiem (ASV militārais personāls) vecumā no 18 līdz 42 gadiem, kuriem iepriekš nebija bijusi saskarsme ar baku vīrusu (pētījums POX-MVA-006).

Pavisam 433 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu divas IMVANEX devas, kam seko viena ACAM2000 deva pēc četrus nedēļu intervāla, vai arī vienreizēju ACAM2000 devu. ACAM2000 tika ievadīta ar skarifikāciju.

Pirmais kopējais primārais mērķa kritērijs salīdzināja vakcīnas specifisko neitralizējošo antivielu atbildi maksimālās reakcijas vizītēs (pēc pirmās IMVANEX vakcinācijas 42. dienas vizītē, kurā pacienti saņēma divas devas saskaņā ar standarta vakcinācijas shēmu un 28. dienas vizītē, kurā tie

saņēma ACAM2000). IMVANEX maksimālais vidējais neitralizējošo antivielu ģeometriskais titrs (GMT) 153,5 (n = 185; 95% TI 134,3; 175,6) bija līdzvērtīgs GMT 79,3 (n = 186; 95% TI 67,1; 93,8) pēc skarifikācijas ar ACAM2000.

Otrs kopējais primārais mērķa kritērijs novērtēja, vai vakcinācija ar IMVANEX (n = 165) pirms ACAM2000 ievadīšanas izraisa ādas reakcijas vājināšanos pret ACAM2000 (n = 161), nosakot pēc maksimālā bojājuma laukuma mm². 13.-15. dienā vidējais maksimālais bojājuma laukums pacientiem, kuriem tika ievadīts ACAM2000, bija 75 mm² (95% TI 69,0; 85,0), bet tiem, kuri saņēma Imvanex, tas bija 0,0 (95% TI 0,0; 2,0).

Vakcīnas efektivitāte

Reālas prakses novērojumu pētījumos, kas veikti ar vakcinācijas kritērijiem atbilstošām personām (saskaņā ar vietējiem ieteikumiem), vakcīnas efektivitāte pret pērtiķu bakām tika pierādīta vismaz 14 dienas pēc vakcinācijas^a, ar pielāgotiem vakcīnas efektivitātes rādītājiem no 35% (95% TI, -2-59) līdz 89% (95% TI, 76-95) pēc vienas IMVANEX devas un no 66% (95% TI, 47-78) līdz 90% (95% TI, 86-92) pēc divu IMVANEX devu lietošanas.

8. tabula. Vakcīnas efektivitāte vismaz 14 dienas pēc vakcinācijas^a

Valsts	Pētījuma plāns, periods	Vakcinācijas stratēģija	1 devas efektivitāte % [95% TI]	2 devu efektivitāte % [95% CI]
ASV	Gadījumu kontrole 2022. gada augusts – 2023. gada marts	PrEP/PEP	77% (60–87)	89% (56–97)
	Gadījumu kontrole 2022. gada augusts – 2022. gada novembris	PrEP	36% (22–47)*	66% (47–78)*
	Retrospektīva kohorta 2022. gada maijs – 2022. gada decembris	PrEP/PEP	81% (64–90)*	83% (28–96)*
	Gadījumu pārklājums 2022. gada jūlijs – 2022. gada oktobris	PrEP/PEP	86% (83–89)*	90% (86–92)*
	Gadījumu kontrole 2022. gada jūnijs – 2022. gada decembris	PrEP/PEP	68% (25v87)*	89% (44–98)*
Spānija	Retrospektīva kohorta 2022. gada jūlijs – 2022. gada decembris	PrEP	79% (33–100)*.**	-
	Prospektīva kohorta 2022. gada maijs – 2022. gada augusts	PEP	89% (76–95) ^a	-
Kanāda	Gadījumu kontrole 2022. gada jūnijs – 2022. gada septembris	PrEP	35% (-2-59) 65% (1-87)***	-
AK	Gadījumu pārklājums 2022. gada jūlijs – 2022. gada decembris	PrEP	78% (54–89)**	-

Piezīme. Visi dati atbilst koriģētajai vakcīnas efektivitātei, pamatojoties uz subkutānu ievadīšanu, ja vien nav norādīts citādi.

*Ietver gan subkutānu, gan intradermālu ievadīšanu.

**Aptuvenā vakcīnas efektivitāte.

***Pamatojas uz individuāla līmeņa datiem, kas papildināti ar aptaujas anketas atbildēm par riska uzvedību.

^a PEP ievadīta ≤ 14 dienas pēc iedarbības.

Ietekme uz hospitalizāciju

Uzraudzības pētījumā, kas tika veikts no 2022. gada maija līdz 2023. gada maijam ASV, tika pierādīts, ka IMVANEX samazina ar pērtiķu bakām saistītas hospitalizācijas risku. Salīdzinot ar nevaccinētiem pērtiķu baku pacientiem, pēc vienas IMVANEX devas hospitalizācijas iespēja bija 0,27 punkti (95% TI, 0,08–0,65), bet pēc divām IMVANEX devām — 0,20 punkti (95% TI, 0,01–0,90). Aprēķinātais relatīvā riska samazinājums bija 73% pēc vienas IMVANEX devas un 80% pēc divām IMVANEX devām.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus IMVANEX vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās par baku, pērtiķu baku un *vaccinia* vīrusu slimību profilaksi aktīvas imunizācijas ceļā pret baku, pērtiķu baku un *vaccinia* vīrusu infekciju un slimību (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šobrīd notiek pētījums pusaudžiem (DMID 22-0020⁷), un ir pieejami imūngenitātes dati līdz pētījuma 43. dienai (14 dienas pēc 2. devas). Primārā mērķa kritērija rezultāti liecina par līdzvērtīgu antivielu atbildes reakciju pusaudžiem un pieaugušajiem, veicot *vaccinia* vīrusam specifisku neitralizācijas testu.

9. tabula. Primārās hipotēzes testēšana ar *vaccinia* vīrusam specifisko PRNT, mITT populācija

Hipotēze	Statistiskais rādītājs	Pusaudži (N=313)	Pieaugušie ^c (N=211)	Pieaugušie – tikai 4. grupa (N=135)
43. dienā pusaudžu imūnās sistēmas humorālā atbildes reakcija ir līdzvērtīga pieaugušo atbildes reakcijai, vērtējot pēc <i>vaccinia</i> vīrusam specifiskā PRNT GMT	n	304	208	132
	GMT (95% TI)	470,3 (422,3; 523,8)	293,2 (249,8; 344,2)	295,7 (240,8; 363,2)
	GMTR (95% TI)	neattiecas	1,60 (1,32; 1,95)	1,59 (1,26; 2,00)
	p vērtība ^a	neattiecas	<0,001	<0,001
	Līdzvērtības rezultāts ^b	neattiecas	Jā	Jā

N = Dalībnieku skaits mITT populācijā; n = Dalībnieku skaits, kuriem attiecīgajā laika punktā ir pieejami dati; GMT = vidējais ģeometriskais antivielu titrs; GMTR = vidējā ģeometriskā antivielu titra attiecība (*geometric mean titer ratio*) pusaudžiem un pieaugušajiem; TI = ticamības intervāls, kas aprēķināts, izmantojot Stjūdenta (*Student*) *t* sadalījumu GMT rādītājam un Velča- Satervaita (*Welch-Satterthwaite*) *t* testu GMTR rādītājam.

^a Divu paraugu *t* tests ar būtiski atšķirīgu dispersiju, līdzvērtīguma (*non-inferiority*, NI) robežvērtība 0,67 un divpusējs I tipa kļūdu rādītājs 0,05, lai pārbaudītu nulles hipotēzi, ka imūnās sistēmas humorālā atbildes reakcija pusaudžiem būs līdzvērtīga atbildes reakcijai pieaugušajiem.

^b Ja GMTR 95% TI apakšējā robežvērtība pirms noapaļošanas ir 0,67 vai lielāka (NI=0,174 log10 skala), rezultāts ir “Jā”.

^c Primārajā analizē 3. un 4. grupa tika apvienota kā salīdzinājuma zāļu grupa. 3. grupas dalībnieki tika izslēgti, veicot jutīguma analīzi.

Reģistrācija “izņēmuma kārtā”

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”.

Tas nozīmē, sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojamas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti, lokālo panesamību, mātišu fertilitāti, embriofetālo un postnatālo toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Trometamols
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

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

Pēc atkausēšanas vakcīna jāizlieto nekavējoties. Ja tā ir iepriekš uzglabāta $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ temperatūrā, vakcīnu var uzglabāt tumsā līdz 2 mēnešiem apstiprinātajā derīguma termiņā pirms lietošanas pie $2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$.

Pēc atkausēšanas nesusaldēt flakonu atkārtoti.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt saldētavā ($-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ vai $-50^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ vai $-80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ temperatūrā). Derīguma termiņš ir atkarīgs no uzglabāšanas temperatūras.

Vakcīnu pirms lietošanas var īslaicīgi uzglabāt ledusskapī $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ temperatūrā līdz 2 mēnešiem apstiprinātajā derīguma termiņā.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,5 ml suspensijas flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (brombutil gumija).

Iepakojumā 1 vienas devas flakons, 10 vienas devas flakoni vai 20 vienas devas flakoni
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Flakonam pirms lietošanas jāļauj sasilt līdz temperatūrai no 8°C līdz 25°C . Pirms lietošanas uzmanīgi ritiniet flakonu vismaz 30 sekundes.

Pēc atkausēšanas IMVANEX ir dzidra līdz pienaina suspensija gaiši dzeltenā līdz bālganā krāsā. Tā var saturēt gaiši dzeltenus līdz bālganus flokulātus.

Pirms lietošanas suspensija ir vizuāli jāpārbauda attiecībā uz svešķermeņu klātbūtni un krāsas maiņu. Gadījumā, ja flakonam radies bojājums, redzami svešķermeņi un/vai izmaiņas ārējā izskatā, vakcīna jāizmet.

Injekcijas veikšanai šļircē ieviek 0,5 ml devu.

Katrs flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai.

Neizlietotā vakcīna vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/855/001

EU/1/13/855/002

EU/1/13/855/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 31. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 23. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS
PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR
NOSACĪJUMIEM „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

Bavarian Nordic A/S

Hejreskovvej 10 A, Kvistgård, 3490, Dānija

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Bavarian Nordic A/S

Hejreskovvej 10 A, Kvistgård, 3490, Dānija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

- **Oficiāla sērijas izlaide**

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 114. pantu oficiālu sērijas izlaidi veiks valsts laboratorija vai cita šim mērķim apstiprināta laboratorija.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šāds pasākums:

Numurs	Apraksts	Izpildes termiņš
SOB-002	Lai nodrošinātu pietiekamu drošuma un efektivitātes uzraudzību, RAĪ jāveic šāds pētījums, lai apkopotu datus par IMVANEX izmantošanu profilaktiskās vakcinācijas nolūkos un/vai atkārtotas baku infekcijas gadījumā. • Neintervences pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES) POX-MVA-039: novērošanas, neintervences pēcreģistrācijas pētījums IMVANEX drošuma un efektivitātes novērtēšanai, lietojot to profilaktiskas vakcinācijas nolūkos pēc atkārtotas baku infekcijas parādīšanās.	Par statusu jāziņo katru gadu katrā ikgadējā atkārtotā novērtēšanā
SOB-004	Lai sīkāk aprakstītu IMVANEX drošuma informāciju pusaudžiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem, RAĪ jāiesniedz galīgais klīniskā pētījuma ziņojums pētījumam DMID 22-0020: • 2. fāzes, randomizēts, atklāts, daudzcentru pētījums, lai sniegtu informāciju sabiedriskās veselības stratēģijām, kas ietver MVA-BN vakcīnas lietošanu aizsardzībai pret pērtiķu bakām.	2025. gada 28. novembris
SOB-005	Lai nodrošinātu pietiekamu IMVANEX drošuma un efektivitātes uzraudzību, veicot aktīvu imunizāciju pret bakām un <i>vaccinia</i> vīrusu izraisītām slimībām, RAĪ jāiesniedz ikgadējie jaunās IMVANEX drošuma un efektivitātes informācijas atjauninājumi.	Par statusu jāziņo katru gadu katrā ikgadējā atkārtotā novērtēšanā

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

1 FLAKONA IEPAKOJUMS
10 FLAKONU IEPAKOJUMS
20 FLAKONU IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IMVANEX suspensija injekcijām
Baku un pērtiķu baku vakcīna (dzīva, modificēta *vaccinia* vīrusa *Ankara* celms
Smallpox and monkeypox vaccine)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 devas (0,5 ml) titrs ir ne mazāks kā 5×10^7 inf. v. (inf. v. = infekciozās vienības)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Trometamols
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijām.

1 vienreizējas devas flakons
10 vienreizējas devas flakoni.
20 vienreizējas devas flakoni.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Atkausēt istabas temperatūrā (15°C – 20°C). Uzmanīgi ritināt vismaz 30 sekundes.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Lai iegūtu sīkāku informāciju, skenējiet šeit vai apmeklējiet <https://imvanex.qrdoc.bavarian-nordic.com>
Iekļaujamais QR kods

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz (-20°C +/-5°C):
Derīgs līdz (-50°C +/-10°C):
Derīgs līdz (-80°C +/-10°C):

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt saldētavā (-20°C +/-5°C vai -50°C +/-10°C vai -80°C +/-10°C temperatūrā). Sargāt no gaismas. Derīguma termiņš ir atkarīgs no uzglabāšanas temperatūras. Papildu informāciju par atkausēšanu, uzglabāšanu un glabāšanas laiku skatīt lietošanas instrukcijā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

IMVANEX injekcijama
Baku un pērtiķu baku vakcīna
Smallpox and monkeypox vaccine
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

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

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 deva (0,5 ml)

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

IMVANEX suspensija injekcijām

Baku un pērtiķu baku vakcīna (dzīva, modificēta *vaccinia* vīrusa *Ankara* celms
Smallpox and monkeypox vaccine)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms vakcīnas ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir IMVANEX un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms IMVANEX saņemšanas
3. Kā ievada IMVANEX
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt IMVANEX
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir IMVANEX un kādam nolūkam to lieto

IMVANEX ir vakcīna, ko lieto baku, pērtiķu baku un *vaccinia* vīrusu izraisītas slimības profilaksei pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem.

Pēc vakcīnas ievadīšanas imūnsistēma (organisma dabīgā aizsardzības sistēma) veido aizsardzību pret baku, pērtiķu baku un *vaccinia* vīrusiem antivielu veidā.

IMVANEX nesatur baku vīrusu (*Variola*) vai pērtiķu baku vīrusu vai *vaccinia* vīrusus. Tā nevar izraisīt vai izplatīt baku, pērtiķu baku vai *vaccinia* vīrusu infekciju un slimību.

2. Kas Jums jāzina pirms IMVANEX saņemšanas

Jums nedrīkst ievadīt IMVANEX šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija vai iepriekš bijusi pēkšņa, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija pret aktīvo vielu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu vai vistas olbaltumvielām, benzonāzi, gentamicīnu vai ciprofloksacīns, ko var saturēt vakcīna ļoti nelielā daudzumā;

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms IMVANEX saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja Jums ir atopiskais dermatīts (skatīt 4. punktu);
- ja Jums ir HIV infekcija vai kāda cita saslimšana vai ārstēšanas kurss, kas varētu novājināt imūnsistēmu;
- ja jūtat satraukumu par vakcinācijas procesu vai Jums ir gadījies nogībt pēc injekcijas ar adatu.

IMVANEX aizsardzības efektivitāte pret bakām, *pērtiķu bakām* un *vaccinia* vīrusu izraisītu slimību cilvēkiem nav pētīta.

Ja Jums ir limība ar augstu temperatūru, ārsts atliks vakcīnas ievadīšanu, līdz Jūs jutīsieties labāk. Viegla infekcija, piemēram, saaukstēšanās, gadījumā nav nepieciešams atlikt vakcināciju, tomēr vispirms konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

IMVANEX var pilnībā neaizsargāt visus vakcinētos cilvēkus.

Iepriekšēja IMVANEX vakcinācija var mainīt ādas reakciju („pozitīvo atbildes reakciju”) pēc turpmākas replicēties spējīgas baku vakcīnas ievadīšanas, izraisot vājāku pozitīvo atbildes reakciju vai tās trūkumu.

Citas zāles vai vakcīnas un IMVANEX

Pastāstiet ārstam vai medmācai par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis vai, ja Jums nesen ievadīta kāda cita vakcīna.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu. Šīs vakcīnas lietošana grūtniecības un krūts barošanas laikā nav ieteicama. Tomēr ārsts izvērtēs, vai iespējamais ieguvums no baku, pērtiķu baku un *vaccinia* vīrusu izraisītu slimību profilakses būs lielāks par iespējamo risku Jums un Jūsu auglim/bērnim.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav datu par IMVANEX ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr ir iespējams, ka dažas no 4. punktā minētajām blakusparādībām varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus (piemēram, reibonis).

IMVANEX satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā ievada IMVANEX

Vakcīnu Jums var ievadīt neatkarīgi no tā, vai iepriekš ir vai nav veikta vakcinācija pret bakām.

Ārsts vai medmāsa injicē vakcīnu zem ādas, vēlams augšdelmā. Vakcīnu nedrīkst injicēt asinsvadā.

Ja Jums nekad iepriekš nav veikta vakcinācija pret bakām, *pērtiķu bakām* vai *vaccinia* vīrusiem:

- Jūs saņemsiet divas injekcijas;
- otro injekciju veiks ne ātrāk kā 28 dienas pēc pirmās injekcijas;
- pārliecinieties, ka saņemat pilnu vakcinācijas kursu – divas injekcijas.

Ja Jums iepriekš ir veikta vakcinācija pret bakām, *pērtiķu bakām* vai *vaccinia* vīrusiem:

- Jūs saņemsiet vienu injekciju;
- ja imūnsistēma ir novājināta, Jūs saņemsiet divas injekcijas, un otro injekciju veiks ne ātrāk kā 28 dienas pēc pirmās injekcijas.

Ja esat izlaidis vizīti IMVANEX injekcijas saņemšanai

Ja aizmirstat ierasties uz paredzēto injekciju, paziņojiet ārstam vai medmācai un norunājiet citu vizīti.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šīs vakcīnas lietošanu, jautājiel ārstam vai medmācai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šī vakcīna var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas uzņemšanas nodaļu, ja Jums parādās kāds no šiem simptomiem:

- apgrūtināta elpošana;
- reibonis;
- sejas un kakla tūska.

Šie simptomi var liecināt par nopietnu alerģisku reakciju.

Citas blakusparādības

Ja Jūs slimojat ar atopisko dermatītu, iespējamās smagāk izteiktas vietējas ādas reakcijas (piemēram, apsārtums, pietūkums un nieze) un vispārēji simptomi (piemēram, galvassāpes, sāpes muskuļos, slikta pašsajūta vai nogurums), kā arī ādas slimības paasinājums vai pasliktināšanās.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija reakcijas injekcijas vietā. Lielākoties tās bija viegli vai mēreni izteiktas un izzuda septiņu dienu laikā bez ārstēšanas.

Ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām, pastāstiet ārstam.

Ļoti bieži (var rasties biežāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- sāpes muskuļos;
- slikta dūša;
- nogurums;
- sāpes, apsārtums, pietūkums, sacietējums vai nieze injekcijas vietā.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- drebuļi;
- drudzis;
- sāpes locītavās, sāpes locekļos;
- ēstgribas trūkums;
- mezglīņš, krāsas izmaiņas, asinsizplūdums vai siltuma sajūta injekcijas vietā.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- deguna un rīkles infekcija, augšējo elpceļu infekcija;
- palielināti limfmezgli;
- miega traucējumi;
- reibonis, neparastas ādas sajūtas;
- muskuļu stīvums;
- sāpes kaklā, iesnas, klepus;
- caureja, vemšana;
- izsitumi, nieze, ādas iekaisums;
- asiņošana, kairinājums;
- pietūkums padusē, slikta pašsajūta, piesarkums, sāpes krūtīs;
- sirds marķieru (piemēram, troponīna I) pieaugums laboratorijas analīzēs, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, samazināts leukocītu skaits, samazināts trombocītu vidējais tilpums.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- deguna blakusdobumu infekcija;
- gripa;
- apsārtums un diskomforts acī;
- nātrene;
- ādas krāsas izmaiņas;
- svīšana;
- asinsizplūdumi zem ādas;
- nakts svīšana;
- mezglis ādā;
- sāpes mugurā;
- sāpes kakla apvidū;
- muskuļu krampji;
- sāpes muskuļos;
- muskuļu vājums;
- potīšu, pēdu vai pirkstu tūska;
- paātrināta sirdsdarbība;
- ausu un rīkles sāpes;
- sāpes vēderā;
- sausums mutē;
- griešanās sajūta (vertigo);
- migrēna;
- nervu bojājums, kas izraisa vājumu, tirpšanu vai nejutīgumu;
- miegainība;
- lobīšanās, iekaisums, neparasta ādas sajūta, reakcija injekcijas vietā, izsitumi, nejutīgums, sausums, kustību traucējumi, pūslīši injekcijas vietā;
- vājums;
- gripai līdzīga slimība;
- sejas, mutes un rīkles pietūkums;
- palielināts leukocītu skaits;
- asinsizplūdums.

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- akūta perifēra sejas paralīze (Bella paralīze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt IMVANEX

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šo vakcīnu pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc „Derīgs līdz/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt saldētavā (-20°C +/-5°C vai -50°C +/-10°C vai -80°C +/-10°C temperatūrā). Derīguma termiņš ir atkarīgs no uzglabāšanas temperatūras. Pēc atkausēšanas atkārtoti nesasaldēt. Pēc atkausēšanas vakcīnu pirms lietošanas var uzglabāt 2°C-8°C temperatūrā tumsā līdz 2 mēnešiem apstiprinātajā derīguma termiņā.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko IMVANEX satur

Viena deva (0,5 ml) satur:

- aktīvā viela ir dzīva, modificēta *vaccinia* vīrusa *Ankara – Bavarian Nordic* celms¹ ne mazāk kā 5×10^7 inf.v.*
*infekciozās vienības
¹audzēts vistas embriju šūnās
- Citas sastāvdaļas ir: trometamols, nātrija hlorīds un ūdens injekcijām.

Šī vakcīna satur vistas olbaltumvielu, benzonāzes, un gentamicīna un ciprofloksacīns zīmes.

IMVANEX ārējais izskats un iepakojums

Pēc sasaldētās vakcīnas atkausēšanas IMVANEX ir gaiši dzeltena līdz bālgana pienaina suspensija injekcijām.

IMVANEX tiek piegādāts kā suspensija injekcijām flakonā (0,5 ml).

IMVANEX ir pieejams iepakojumos, kas satur 1 vienas devas flakonu, 10 vienas devas flakonus vai 20 vienas devas flakonus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”.

Tas nozīmē, ka šīs slimības retuma dēļ nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Norādījumi par vakcīnas sagatavošanu un ievadīšanu

Flakonam pirms lietošanas jāļauj sasilt līdz temperatūrai no 8°C līdz 25°C. Pirms lietošanas uzmanīgi paritīniet. IMVANEX ir dzidra līdz pienaina suspensija gaiši dzeltenā līdz bālganā krāsā. Tā var saturēt gaiši dzeltenus līdz bālganus flokulātus.

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet suspensiju. Ja vakcīnā redzami svešķermeņi un/vai tai ir neparasts izskats, vakcīna jāiznīcina.

Katrs flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai.

Injekcijas veikšanai šļircē ievielk 0,5 ml devu.

Pēc atkausēšanas vakcīnu pirms lietošanas var uzglabāt 2°C 8°C temperatūrā tumsā līdz 2 mēnešiem apstiprinātajā derīguma termiņā.

Pēc atkausēšanas vakcīnu atkārtoti nesasaldēt.

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šo vakcīnu nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām vakcīnām.