

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

IMVANEX suspensão injetável

Vacina contra a varíola e a varíola dos macacos (Vírus Vaccinia Ankara modificado vivo)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma dose (0,5 ml) contém:

Vírus Vaccinia Ankara modificado vivo – Bavarian Nordic¹ não menos de 5×10^7 UInf.*

*unidades infecciosas

¹Produzido em células de embrião de pinto

Esta vacina contém resíduos vestigiais de proteína de galinha, benzonase, gentamicina e ciprofloxacina (ver secção 4.3).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável.

Suspensão leitosa, amarela clara a branca pálida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Imunização ativa contra a varíola, a varíola dos macacos e doença causada por vírus Vaccinia em indivíduos de 12 ou mais anos de idade (ver secções 4.4 e 5.1).

A utilização desta vacina deverá estar em conformidade com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Vacinação primária (indivíduos previamente não vacinados contra a varíola, a varíola dos macacos ou vírus Vaccinia)

Deve ser administrada uma primeira dose de 0,5 ml numa data escolhida.

Deve ser administrada uma segunda dose de 0,5 ml não menos de 28 dias após a primeira dose, ver secções 4.4 e 5.1.

Vacinação de reforço (indivíduos previamente vacinados contra a varíola, a varíola dos macacos ou vírus Vaccinia)

Não existem dados suficientes para determinar a altura apropriada das doses de reforço. No caso de se considerar que é necessária uma dose de reforço, então deverá ser administrada uma dose única de 0,5 ml, ver secções 4.4 e 5.1.

População especial

Os doentes imunocomprometidos (p. ex., infetados pelo VIH, doentes submetidos a terapêutica imunossupressora) que foram anteriormente vacinados contra a varíola, a varíola dos macacos ou vírus Vaccinia deverão receber duas doses de reforço. A segunda vacinação de reforço deve ser administrada não menos de 28 dias após a primeira dose de reforço.

População pediátrica

A segurança e efetividade de IMVANEX em crianças com menos de 12 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

A imunização deve ser efetuada por injeção subcutânea, de preferência no braço.

Instruções sobre a administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou resíduos vestigiais (proteína de galinha, gentamicina e ciprofloxacina).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade e anafilaxia

Como com todas as vacinas injetáveis, devem estar prontamente disponíveis tratamento e supervisão médicos caso ocorram reações anafiláticas raras após a administração da vacina.

Doença concomitante

A imunização deve ser adiada em indivíduos que tenham uma doença febril aguda grave ou uma infeção aguda. A presença de uma infeção de menor importância e/ou febre baixa não deve resultar no adiamento da vacinação.

Recomendações gerais

IMVANEX não deve ser administrada por injeção intravascular.

Limitações da efetividade da vacina

A efetividade protetora de IMVANEX contra a varíola, a varíola dos macacos e a doença causada por vírus Vaccinia não foi estudada nos seres humanos, ver secção 5.1.

Pode não se produzir uma resposta imunitária protetora em todos os vacinados.

Não existem dados suficientes para determinar a altura apropriada das doses de reforço.

A vacinação prévia com IMVANEX pode modificar a resposta cutânea (“pega da vacina”) a uma vacina contra a varíola com competência replicativa subsequentemente administrada, resultando numa pega da vacina diminuída ou ausente, ver secção 5.1.

Indivíduos com dermatite atópica

Os indivíduos com dermatite atópica desenvolveram mais sintomas locais e gerais após a vacinação (ver secção 4.8).

Indivíduos imunocomprometidos

Foram gerados dados em indivíduos infetados pelo VIH com contagens de CD4 ≥ 100 células/ μ l e ≤ 750 células/ μ l. Foram observados dados de respostas imunitárias mais fracas em indivíduos infetados pelo VIH em comparação com indivíduos saudáveis (ver secção 5.1). Não existem dados sobre a resposta imunitária a IMVANEX noutros indivíduos imunossuprimidos.

Duas doses de IMVANEX administradas com um intervalo de 7 dias apresentaram respostas imunitárias mais fracas e uma reatogenicidade ligeiramente mais localizada do que duas doses administradas com um intervalo de 28 dias. Por conseguinte, devem evitar-se intervalos entre doses inferiores a 28 dias.

Reações relacionadas com ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas com stress, em associação com a vacinação como uma resposta psicogénica à injeção com agulha. É importante que estejam implementadas precauções de modo a evitar lesões decorrentes de desmaios.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com outras vacinas ou medicamentos. Portanto, a administração concomitante de IMVANEX com outras vacinas deve ser evitada.

A administração concomitante da vacina com qualquer imunoglobulina incluindo a Imunoglobulina da Vacina (*Vaccinia Immune Globulin* - VIG) não foi estudada e deve ser evitada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de IMVANEX em mulheres grávidas é limitada (menos de 300 gravidezes expostas). Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de IMVANEX durante a gravidez. A administração de IMVANEX durante a gravidez apenas deve ser considerada quando os potenciais benefícios superam qualquer risco potencial para a mãe e o feto.

Amamentação

Desconhece-se se IMVANEX é excretado no leite humano. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de IMVANEX durante a amamentação. A administração de IMVANEX durante a amamentação apenas deve ser considerada se os potenciais benefícios superarem quaisquer potenciais riscos para a mãe e o bebé.

Fertilidade

Estudos em animais não revelaram qualquer evidência de alteração da fertilidade feminina ou masculina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existe informação sobre o efeito de IMVANEX sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, alguns dos efeitos indesejáveis mencionados na secção 4.8 podem afetar a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas (p. ex., tonturas).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de IMVANEX foi avaliada em 20 ensaios clínicos nos quais 5 261 indivíduos não expostos previamente ao vírus Vaccinia receberam duas doses não inferiores a 5×10^7 UI_{Inf}. com quatro semanas de intervalo enquanto que 534 indivíduos previamente expostos ao vírus Vaccinia e a IMVANEX receberam uma dose única de reforço.

As reações adversas mais frequentes observadas em ensaios clínicos foram reações no local de injeção e reações sistémicas frequentes típicas de vacinas, cuja intensidade foi ligeira a moderada e que se resolveram sem intervenção num período de sete dias após a vacinação.

As taxas das reações adversas notificadas após cada dose de vacinação (1.^a, 2.^a ou reforço) foram semelhantes.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas com base em todos os ensaios clínicos estão indicadas de acordo com a seguinte frequência:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

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

Pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Tabela 1 Reações adversas notificadas em ensaios clínicos completados (N = 7082 indivíduos) e na experiência pós-comercialização com IMVANEX

Classe de Sistemas de Órgãos do MedDRA	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1 000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações	-	-	Nasofaringite Infecção das vias respiratórias superiores	Sinusite Gripe Conjuntivite	-
Doenças do sangue e do sistema linfático	-	-	Linfadenopatia	-	-
Doenças do metabolismo e da nutrição	-	Perturbação do apetite	-	-	-
Perturbações do foro psiquiátrico	-	-	Perturbação do sono	-	-
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	-	Tonturas Parestesia	Enxaqueca Neuropatia sensorial periférica Sonolência	Paralisia facial periférica aguda (paralisia de Bell)
Afeções do ouvido e do labirinto	-	-	-	Vertigens	-
Cardiopatias	-	-	-	Taquicardia	-
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	-	-	Dor faringolaríngea Rinite Tosse	Dor orofaríngea	-
Doenças gastrointestinais	Náuseas	-	Diarreia Vômitos	Xerostomia Dor abdominal	-
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	-	-	Erupção cutânea Prurido Dermatite	Urticária Descoloração cutânea Hiperhidrose Equimose Sudorese noturna Nódulo subcutâneo	-

Classe de Sistemas de Órgãos do MedDRA	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1 000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
				Angioedema	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	Dor nas extremidades Artralgia	Rigidez musculoesquelética	Lombalgia Dor no pescoço Espasmos musculares Dor musculoesquelética Fraqueza muscular	-
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local de injeção Eritema no local de injeção Edema no local de injeção Induração no local de injeção Prurido no local de injeção Fadiga	Calafrios/Arrepios Nódulo no local de injeção Descoloração no local de injeção Hematoma no local de injeção Calor no local de injeção	Edema axilar Mal-estar Hemorragia no local de injeção Irritação no local de injeção Rubor Dor torácica	Dor axilar Esfoliação no local de injeção Inflamação no local de injeção Parestesia no local de injeção Reação no local de injeção Erupção cutânea no local de injeção Edema periférico Astenia Anestesia do local de injeção Secura no local de injeção Perturbação dos movimentos no local de injeção Doença de tipo gripal Vesículas no local de injeção	-
Exames complementares de diagnóstico	-	Aumento da temperatura corporal Pirexia	Aumento da troponina I Aumento das enzimas hepáticas	Aumento da contagem de leucócitos	-

Classe de Sistemas de Órgãos do MedDRA	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
			Diminuição da contagem de leucócitos Diminuição do volume médio de plaquetas		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	-	-	-	Contusão	-

Descrição de reações adversas selecionadas

Indivíduos com dermatite atópica (DA)

Num ensaio clínico não controlado com placebo que comparou a segurança de IMVANEX em indivíduos com DA e em indivíduos saudáveis, os indivíduos com DA notificaram eritema (61,2%) e tumefação (52,2%) no local de injeção com uma frequência mais elevada do que os indivíduos saudáveis (respetivamente, 49,3% e 40,8%). Os seguintes sintomas gerais foram notificados mais frequentemente em indivíduos com DA em comparação com indivíduos saudáveis: cefaleias (33,1% vs. 24,8%), mialgia (31,8% vs. 22,3%), arrepios (10,7% vs. 3,8 %), náuseas (11,9% vs. 6,8%) e fadiga (21,4% vs. 14,4%).

Nos ensaios clínicos com IMVANEX, 7% dos indivíduos com DA tiveram uma exacerbação ou um agravamento da sua afeção cutânea durante o decorrer do ensaio.

Erupção cutânea

IMVANEX pode causar erupções cutâneas ou erupções mais generalizadas. Os acontecimentos de erupção cutânea após a vacinação (casos relacionados observados em 0,4% dos indivíduos) com IMVANEX tendem a ocorrer nos primeiros dias após a vacinação, têm uma intensidade ligeira a moderada e resolvem-se, geralmente, sem sequelas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

População pediátrica

Adolescentes de 12-18 anos

Os dados provisórios do estudo DMID 22-0020, atualmente em curso, sugerem um perfil de segurança em adolescentes semelhante ao dos adultos. O estudo envolveu 315 adolescentes. Os dados até ao Dia 57 do Estudo são considerados limpos. Mais de 99% receberam duas doses de vacina. De acordo com a base de dados atual, a reação mais frequente no local de injeção foi dor no local de injeção

(> 70%) e as reações adversas sistêmicas mais frequentes foram fadiga (> 50%) e dor de cabeça (50%).

4.9 Sobredosagem

Não foi comunicado nenhum caso de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas, outras vacinas virais, código ATC: J07BX

Efetividade em animais

Estudos em primatas não humanos (*non-human primate* - NHP) demonstraram que a vacinação com IMVANEX induziu uma resposta imunitária e efetividade protetora comparáveis às das vacinas contra a varíola tradicionais utilizadas para erradicação da varíola e protegeram primatas não humanos de doença grave associada a uma exposição letal de vírus da varíola do macaco (*monkeypox*). À semelhança do que foi observado com as vacinas tradicionais contra a varíola, demonstrou-se uma diminuição significativa da mortalidade e da morbidade (carga viral, perda de peso, número de lesões variolíticas) em primatas não humanos vacinados com IMVANEX, em comparação com controles não vacinados.

Estudos em ratinhos demonstraram que a vacinação com IMVANEX protegeu os ratinhos de uma exposição letal aos vírus *Vaccinia* replicantes.

Imunogenicidade

Seroconversão para *Vaccinia* em populações saudáveis e em populações especiais sem exposição prévia ao vírus *Vaccinia*

A população do estudo sem exposição prévia ao vírus *Vaccinia* incluiu indivíduos saudáveis, assim como indivíduos com infecção pelo VIH e com DA, aos quais se administraram 2 doses de IMVANEX com 4 semanas de intervalo. A seroconversão (SCR) em indivíduos sem exposição prévia ao vírus *Vaccinia* foram definidas como o aparecimento de títulos de anticorpos anti-*Vaccinia* iguais ou superiores ao valor limite de ensaio após receção de duas doses de IMVANEX. Indica-se a seguir a seroconversão por ELISA (ensaio de imunoabsorção enzimática) e PRNT (teste de neutralização por redução em placas):

Tabela 2 Seroconversão por ELISA em populações saudáveis e em populações especiais sem exposição prévia ao vírus Vaccinia

SCR - ELISA			Dia 7/14 ¹	Dia 28 ¹	Dia 42 ¹
Estudo	Estado de saúde	N	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)
POX-MVA005 ²	Saudável	183	70,9 (63,7; 77,4)	88,9 (83,4; 93,1)	98,9 (96,0; 99,9)
POX-MVA008 ³	Saudável	194	12,5 (8,1; 18,2)	85,4 (79,6; 90,1)	98,5 (95,5; 99,7)
	Dermatite atópica	257	22,9 (17,8; 28,6)	85,4 (80,5; 89,5)	97,3 (94,5; 98,9)
POX-MVA009 ⁴	Saudável	66	69,7 (57,1; 80,4)	72,2 (60,4; 83,0)	96,8 (89,0; 99,6)
POX-MVA011 ²	Saudável	88	29,6 (20,0; 40,8)	83,7 (74,2; 90,8)	98,7 (93,1; 100)
	VIH	351	29,2 (24,3; 34,5)	67,5 (62,1; 72,5)	96,2 (93,4; 98,0)
POX-MVA013 ²	Saudável	2.119 ⁶	N/A ⁵	N/A ⁵	99,7 (99,4; 99,9)

Tabela 3 Seroconversão por PRNT em populações saudáveis (incluindo adultos e adolescentes dos 12 aos 17 anos) e em populações especiais sem exposição prévia ao vírus Vaccinia

SCR - PRNT			Dia 7/14 ¹	Dia 28 ¹	Dia 42 ¹
Estudos em adultos					
Estudo	Estado de saúde	N	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)
POX-MVA005 ²	Saudável	183	45,1 (37,7; 52,6)	56,7 (49,1; 64,0)	89,2 (83,7; 93,4)
POX-MVA008 ³	Saudável	194	5,4 (2,6; 9,8)	24,5 (18,6; 31,2)	86,6 (81,0; 91,1)
	Dermatite atópica	257	5,6 (3,1; 9,3)	26,8 (21,4; 32,7)	90,3 (86,0; 93,6)
POX-MVA009 ⁴	Saudável	66	12,1 (5,4; 22,5)	10,6 (4,4; 20,6)	82,5 (70,9; 90,9)
POX-MVA011 ²	Saudável	88	11,1 (5,2; 20,0)	20,9 (12,9; 31,0)	77,2 (66,4; 85,9)
	VIH	351	15,7 (11,9; 20,1)	22,5 (18,1; 27,4)	60,3 (54,7; 65,8)
POX-MVA013 ²	Saudável	2.119 ⁶	N/A ⁵	N/A ⁵	99,8 (99,5; 99,9)
Estudo em adolescentes (12 aos 17 anos) e adultos (18 aos 50 anos) – dados da análise intercalar					
DMID 22-0020 ⁷	Adolescentes (Braço 5)	310	N/A ⁵	82,6 (77,9; 86,6)	99,0 (97,1; 99,8)
	Adultos saudáveis (Braços 3 e 4) ⁸	210	N/A ⁵	75,2 (68,8; 80,9)	97,6 (94,5; 99,2)
	Adultos saudáveis (apenas Braço 4) ⁸	134	N/A ⁵	76,9 (68,8; 83,7)	97,7 (93,5; 99,5)

¹Dia 7/14 correspondendo a 1 ou 2 semanas após a primeira dose de IMVANEX (ponto de tempo de análise no dia 7 apenas nos estudos POX-MVA008 e POX-MVA011; POX-MVA005 teve a primeira análise pós-vacinação no dia 14); dia 28 correspondendo a 4 semanas após a primeira dose de IMVANEX; dia 42 correspondendo a 2 semanas após a segunda dose de IMVANEX; SCR = taxa de seroconversão; PRNT = teste de neutralização por redução em placas; ELISA = ensaio de imunoabsorção enzimática utilizando MVA como antígeno; ² Conjunto completo de análises (FAS) (POX-MVA013: Conjunto de análises de imunogenicidade (IAS)); ³ Conjunto de análises segundo o protocolo (PPS); ⁴ taxas de seropositividade; ⁵ nenhuma colheita para imunogenicidade; ⁶ Grupos combinados 1-3; ⁷ Número de participantes na população mITT (intenção de tratar modificada) ⁸ Os Braços 3 e 4 foram combinados como grupo de comparação na análise primária.

Seroconversão para Vaccinia em populações saudáveis e em populações especiais com exposição prévia ao vírus Vaccinia

A seroconversão em indivíduos com exposição prévia ao vírus Vaccinia foi definida como um aumento para o dobro dos títulos de base após uma vacinação única com IMVANEX.

Tabela 4 Seroconversão por ELISA em populações saudáveis e em populações especiais com exposição prévia ao vírus Vaccinia

SCR - ELISA			Dia 0 ¹	Dia 7/14 ¹	Dia 28 ¹	Dia 42 ¹
Estudo	Estado de saúde	N	SCR %	SCR % (IC 95%)	SCR% (IC 95%)	SCR % (IC 95%)
POX-MVA005 ²	Saudável	200	-	95,5 (91,6; 97,9)	93,0 (88,5; 96,1)	NA
POX-MVA024 ²	Saudável	61	-	83,6 (71,9; 91,8)	79,7 (67,2; 89,0)	NA
POX-MVA011 ²	Saudável	9	-	62,5 (24,5; 91,5)	100 (63,1; 100)	100 (59,0; 100,0)
	VIH	131	-	57,3 (48,1; 66,1)	76,6 (68,2; 83,7)	92,7 (86,6; 96,6)

Tabela 5 Seroconversão por PRNT em populações saudáveis e em populações especiais com exposição prévia ao vírus Vaccinia

SCR - PRNT			Dia 0 ¹	Dia 7/14 ¹	Dia 28 ¹	Dia 42 ¹
Estudo	Estado de saúde	N	SCR %	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)	SCR % (IC 95%)
POX-MVA005 ²	Saudável	200	-	78,5 (72,2; 84,0)	69,8 (63,0; 76,1)	NA
POX-MVA024 ²	Saudável	61	-	73,8 (60,9; 84,2)	71,2 (57,9; 82,2)	NA
POX-MVA011 ²	Saudável	9	-	75,0 (34,9; 96,8)	62,5 (24,5; 91,5)	85,7 (42,1; 99,6)
	VIH	131	-	46,0 (37,0; 55,1)	59,7 (50,5; 68,4)	75,6 (67,0; 82,9)

¹Dia 0 correspondendo ao dia da vacinação com IMVANEX; dia 7/14 correspondendo a 1 ou 2 semanas após a vacinação com IMVANEX (primeira análise pós-vacinação no dia 7 apenas no estudo POX-MVA011 e no dia 14 nos estudos POX-MVA005 e POX-MVA024); dia 28 correspondendo a 4 semanas após a vacinação com IMVANEX; SCR = seroconversão; ² Conjunto completo de análises (FAS); PRNT = teste de neutralização por redução em placas; ELISA = ensaio de imunoabsorção enzimática utilizando MVA como antígeno.

Imunogenicidade a longo prazo para Vaccinia nos seres humanos

Estão presentemente disponíveis dados limitados sobre a imunogenicidade a longo prazo, abrangendo um período de 24 meses após a vacinação primária com IMVANEX de indivíduos sem exposição prévia ao vírus Vaccinia, como abaixo indicado:

Tabela 6 Seroconversão por ELISA e PRNT em populações saudáveis sem exposição prévia ao vírus Vaccinia ao longo de um período de 24 meses

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

ELISA = ensaio de imunoabsorção enzimática utilizando MVA como antígeno; GMT= título pela média geométrica; N = número de indivíduos no grupo do estudo específico; PRNT = teste de neutralização por redução em placas; SCR =

seroconversão.

*representa as taxas de seropositividade.

Dose de reforço

Dois estudos clínicos demonstraram que IMVANEX é capaz de reforçar uma resposta da memória imunológica preexistente a Vaccinia induzida por vacinas contra a varíola autorizadas, muito tempo antes ou dois anos após IMVANEX.

Tabela 7 Seroconversão por ELISA e PRNT após uma dose de reforço

Imunização primária	ELISA	N	Dia 0 ¹		N	Dia 7 ¹		Dia 14 ¹	
			S+ %	GMT		S+ %	GMT	S+ %	GMT
2 doses de IMVANEX		92	72	23	75	100	738	100	1688
Vacina contra a varíola autorizada		200	79	39	195	-	-	98	621
	PRNT	N	Dia 0 ¹		N	Dia 7 ¹		Dia 14 ¹	
			S+ %	GMT		S+ %	GMT	S+ %	GMT
2 doses de IMVANEX		92	5,4	1	75	92	54	99	125
Vacina contra a varíola autorizada		200	77	22	195	-	-	98	190

¹Dia 0 correspondendo ao dia da vacinação de reforço com IMVANEX (pré-reforço); dias 7 e 14 correspondendo a 1 ou 2 semanas após a vacinação de reforço com IMVANEX; N = número de indivíduos no grupo do estudo específico; ELISA = ensaio de imunoabsorção enzimática utilizando MVA como antígeno; PRNT = teste de neutralização por redução em placas; S+= taxa de seropositividade; GMT = título pela média geométrica.

Imunogenicidade e atenuação da pega de ACAM2000 em indivíduos saudáveis

IMVANEX foi comparado / exposto utilizando ACAM2000 (uma vacina da varíola viva atenuada de “segunda geração” produzida em cultura de células e autorizada nos Estados Unidos da América) num ensaio clínico de não inferioridade, aberto, aleatorizado, realizado em adultos saudáveis (pessoal do exército dos EUA), com idades entre os 18 e 42 anos, sem exposição prévia à vacina da varíola (Estudo POX-MVA-006).

Foi aleatorizado um total de 433 indivíduos numa razão de 1:1 para receberem duas doses de IMVANEX seguidas de uma dose única de ACAM2000 em intervalos de quatro semanas ou para receberem uma dose única de ACAM2000. ACAM2000 foi administrado por escarificação.

O primeiro critério de avaliação co-primário comparou as respostas de anticorpos neutralizantes específicos do vírus da Vaccinia nas visitas de valores máximos (dia 42 após a primeira vacinação com IMVANEX na qual os indivíduos receberam duas doses de acordo com o esquema padrão de vacinação e no dia 28 após ACAM2000). IMVANEX induziu um título pela média geométrica (TMG) de anticorpos neutralizantes máximo de 153,5 (n = 185; IC 95%: 134,3; 175,6), que foi não-inferior ao TMG de 79,3 (n = 186; IC 95%: 67,1; 93,8) obtido por escarificação com ACAM2000.

O segundo critério de avaliação co-primário avaliou se a vacinação com IMVANEX (n = 165) antes da administração de ACAM2000 resulta numa atenuação da reação cutânea a ACAM2000 (n = 161), medida pela área máxima da lesão em mm². Nos dias 13-15, a área máxima da lesão em indivíduos aos quais se administrou ACAM2000 foi de 75 mm² (IC 95%: 69,0; 85,0) e nos indivíduos que receberam IMVANEX foi de 0,0 (IC 95%: 0,0; 2,0).

Eficiência da vacina

Em estudos observacionais no mundo real realizados em indivíduos elegíveis para a vacina (de acordo com as recomendações locais), a eficiência da vacina contra a varíola dos macacos foi demonstrada, pelo menos, 14 dias após a vacinação^a, com estimativas ajustadas da eficiência da vacina a variarem entre 35% (IC de 95%, 2-59) e 89% (IC de 95%, 76-95) após uma dose de IMVANEX e entre 66% (IC de 95%, 47-78) e 90% (IC de 95%, 86-92) após duas doses de IMVANEX.

Tabela 8 Eficiência da vacina, pelo menos, 14 dias após a vacinação^a

País	Desenho do estudo, Período	Estratégia de vacinação	Eficiência de 1 dose, % [IC de 95%]	Eficiência de 2 doses, % [IC de 95%]
EUA	Caso-controlo ago 2022-mar 2023	PrEP/PPE	77% (60-87)	89% (56-97)
	Caso-controlo ago 2022-nov 2022	PrEP	36% (22-47)*	66% (47-78)*
	Coortes retrospectivo mai 2022-dez 2022	PrEP/PPE	81% (64-90)*	83% (28-96)*
	Caso-cobertura jul 2022-out 2022	PrEP/PPE	86% (83-89)*	90% (86-92)*
	Caso-controlo jun 2022-dez 2022	PrEP/PPE	68% (25-87)*	89% (44-98)*
Espanha	Coortes retrospectivo jul 2022-dez 2022	PrEP	79% (33-100)*.***	-
	Coortes prospetivo mai 2022-ago 2022	PPE	89% (76-95) ^a	-
Canadá	Caso-controlo jun 2022-set 2022	PrEP	35% (-2-59) 65% (1-87)***	-
Reino Unido	Caso-cobertura jul 2022-dez 2022	PrEP	78% (54-89)**	-

Nota: todos os dados estão ajustados para a eficiência da vacina, com base na administração subcutânea, salvo indicação em contrário

* Abrange as administrações subcutânea e intradérmica.

** Eficiência da vacina bruta.

*** Com base em dados ao nível individual suplementados com respostas de questionários sobre comportamento de risco.

^a PPE administrada ≤ 14 dias após a exposição.

Impacto na hospitalização

Num estudo de vigilância realizado entre maio de 2022 e maio de 2023 nos EUA, foi demonstrado que IMVANEX reduz o risco de hospitalização devido à varíola dos macacos. Comparado com doentes não vacinados contra a varíola dos macacos, as probabilidades de hospitalização foram de 0,27 (IC de 95%, 0,08-0,65) após uma dose de IMVANEX e de 0,20 (IC de 95%, 0,01-0,90) após duas doses de IMVANEX. A redução estimada do risco relativo foi de 73% após uma dose de IMVANEX e de 80% após duas doses de IMVANEX.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com IMVANEX em um ou mais subgrupos da população pediátrica para prevenção da varíola, da varíola dos macacos e da doença causada por vírus Vaccinia por imunização ativa contra a infeção e doença da varíola, da varíola dos macacos e da doença causada por vírus Vaccinia (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Está atualmente em curso um estudo em adolescentes (DMID 22-0020⁷) com dados de imunogenicidade até ao Dia 43 do Estudo (14 dias após a Dose 2) já disponíveis. Os resultados do *endpoint* primário mostram não inferioridade da resposta de anticorpos dos adolescentes em relação aos adultos no ensaio de neutralização específico do vírus Vaccinia.

Tabela 9 Teste de hipóteses primárias PRNT específico do vírus Vaccinia, população mITT

Hipótese	Estatística	Adolescentes (N=313)	Adultos ^c (N=211)	Adultos – apenas Braço 4 (N=135)
No Dia 43, a resposta imunitária humoral em adolescentes é não inferior à dos adultos, conforme avaliado pelo GMT do PRNT específico da Vaccinia	n	304	208	132
	GMT (IC 95%)	470,3 (422,3; 523,8)	293,2 (249,8; 344,2)	295,7 (240,8; 363,2)
	GMTR (IC 95%)	N/A	1,60 (1,32; 1,95)	1,59 (1,26; 2,00)
	Valor-p ^a	N/A	<0,001	<0,001
	Resultado de não inferioridade ^b	N/A	Sim	Sim

N = Número de participantes na população mITT; n = Número de participantes com dados no ponto temporal; GMT = Título pela média geométrica; GMTR = Rácio do título pela média geométrica de adolescentes em relação aos adultos; IC = Intervalo de confiança, calculado usando a distribuição t de Student para a GMT e o teste t de Welch-Satterthwaite para o GMTR.

^a Teste t de duas amostras com variância desigual, margem de não inferioridade (NI) de 0,67 e taxa de erro tipo I bilateral de 0,05 para testar a hipótese nula de que a resposta imunitária humoral nos adolescentes não será inferior à dos adultos.

^b Se o limite inferior do IC de 95% do GMTR for superior ou igual a 0,67 (NI=0,174 escala log10) antes do arredondamento, o resultado é "Sim".

^c Os Braços 3 e 4 foram combinados como grupo de comparação na análise primária. Os participantes do Braço 3 foram excluídos da análise de sensibilidade.

Circunstâncias especiais

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida, tolerância local, fertilidade feminina, toxicidade embriofetal e pós-natal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Trometamol
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos a -20 °C +/-5 °C
5 anos a -50 °C +/-10 °C
9 anos a -80 °C +/-10 °C

Após descongelação, a vacina pode ser conservada entre 2 °C-8 °C no escuro durante um período de até 2 meses dentro do prazo de validade aprovado antes de ser utilizada.
Não recongelar um frasco para injetáveis após ter sido descongelado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no congelador (a -20 °C +/-5 °C ou a -50 °C +/-10 °C ou a -80 °C +/-10 °C). O prazo de validade depende da temperatura de conservação.

A vacina pode ser conservada a curto prazo num frigorífico, entre 2 °C-8 °C, durante um período de até 2 meses dentro do prazo de validade aprovado antes de ser utilizada.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,5 ml de suspensão num frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com rolha (borracha de bromobutilo).

Apresentações de 1 frasco para injetáveis de dose única, 10 frascos para injetáveis de dose única ou 20 frascos para injetáveis de dose única.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Deve deixar-se o frasco para injetáveis atingir uma temperatura ambiente entre 8 °C e 25 °C antes da utilização. Agite suavemente o frasco para injetáveis durante pelo menos 30 segundos.

A suspensão deve ser inspecionada visualmente para deteção de partículas e descoloração antes da utilização. Caso detete danificação do frasco para injetáveis, partículas estranhas e/ou alteração do aspeto físico, elimine a vacina.

É extraída uma dose de 0,5 ml numa seringa para injeção.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização.

Qualquer vacina não utilizada ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 31 de julho de 2014
Data da última renovação: 23 de abril de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONADA EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Bavarian Nordic A/S

Hejreskovvej 10 A, Kvistgård, 3490, Dinamarca

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

Bavarian Nordic A/S

Hejreskovvej 10 A, Kvistgård, 3490, Dinamarca

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/EC, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma autorização em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Número	Descrição	Data limite
SOB-002	Para assegurar a monitorização adequada da segurança e efetividade, o Titular da AIM deve realizar o seguinte estudo para recolha de dados, nos quais IMVANEX é utilizado como vacina profilática e/ou utilizado em caso de reemergência de varíola circulante. Estudo de efetividade pós-autorização não intervencional (PAES) POX-MVA-039: Um estudo da segurança e efetividade pós-autorização, de observação e de não intervenção, da vacinação profilática com IMVANEX após reemergência de infeções por varíola circulante.	O relatório do estado será apresentado anualmente juntamente com cada reavaliação anual
SOB-004	A fim de caracterizar melhor a informação de segurança do IMVANEX em adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade, o Titular da AIM deve apresentar o relatório final do estudo clínico DMID 22-0020: Um ensaio de Fase 2, aleatorizado, aberto e multicêntrico para informar as estratégias de saúde pública que envolvem a utilização da vacina MVA-BN contra a varíola dos macacos.	30-mai-2025
SOB-005	A fim de assegurar a monitorização adequado da segurança e eficácia do IMVANEX na imunização ativa contra a varíola e as doenças causadas pelo vírus <i>Vaccinia</i>, o Titular da AIM deve fornecer atualizações anuais sobre quaisquer novas informações relativas à segurança e eficácia do IMVANEX.	O relatório do estado será apresentado anualmente juntamente com cada reavaliação anual

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM DE 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS
EMBALAGEM DE 10 FRASCOS PARA INJETÁVEIS
EMBALAGEM DE 20 FRASCOS PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO

IMVANEX suspensão injetável
vacina contra a varíola e a varíola dos macacos (Vírus Vaccinia Ankara modificado vivo)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 dose (0,5 ml) tem um título de não menos de 5×10^7 UInf. (UInf. = unidades infecciosas)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Trometamol
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável.

1 frasco para injetáveis de dose única.
10 frascos para injetáveis de dose unitária.
20 frascos para injetáveis de dose unitária.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Descongelar à temperatura ambiente (15 °C – 25 °C). Agitar suavemente o frasco para injetáveis durante pelo menos 30 segundos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para mais informação, leia aqui ou visite <https://imvanex.qrdoc.bavarian-nordic.com>
Código QR a ser incluído

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL (-20 °C +/-5 °C):

VAL (-50 °C +/-10 °C):

VAL (-80 °C +/-10 °C):

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no congelador (a -20 °C +/-5 °C ou a -50 °C +/-10 °C ou a -80 °C +/-10 °C) protegido da luz. O prazo de validade depende da temperatura de conservação.

Para informação adicional sobre a descongelação, o prazo de validade e a conservação, consultar o folheto informativo.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/855/001

EU/1/13/855/002

EU/1/13/855/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

IMVANEX injetável
vacina contra a varíola e a varíola dos macacos
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

3. PRAZO DE VALIDADE

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

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose (0,5 ml)

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

IMVANEX suspensão injetável

Vacina contra a varíola e a varíola dos macacos (Vírus Vaccinia Ankara modificado vivo)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a receber esta vacina, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é IMVANEX e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado IMVANEX
3. Como é administrado IMVANEX
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar IMVANEX
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é IMVANEX e para que é utilizado

IMVANEX é uma vacina utilizada para prevenir a varíola, a varíola dos macacos e a doença causada por vírus Vaccinia em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos.

Quando a vacina é administrada a uma pessoa, o sistema imunitário (sistema de defesa natural do corpo) produzirá a sua própria proteção na forma de anticorpos contra os vírus da varíola, da varíola dos macacos e vírus Vaccinia.

IMVANEX não contém o vírus da varíola (*Variola*), o vírus da varíola dos macacos ou vírus Vaccinia. Não pode disseminar ou causar infeção e doença da varíola, da varíola dos macacos ou de vírus Vaccinia.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado IMVANEX

Não pode receber IMVANEX

- se tem alergia ou teve anteriormente uma reação alérgica súbita com risco de morte à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou à proteína de galinha, à benzonase, à gentamicina ou ciprofloxacina que podem estar presentes na vacina em quantidades muito pequenas.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber IMVANEX:

- se tiver dermatite atópica (ver secção 4).
- se tiver infeção pelo VIH ou qualquer outra afeção ou se estiver a ser submetido a um tratamento que debilitam o sistema imunitário.
- caso se sinta nervoso quanto ao processo de vacinação ou se alguma vez já desmaiou a seguir a uma injeção com agulha.

A efetividade protetora de IMVANEX contra a varíola, a varíola dos macacos e a doença causada por vírus Vaccinia não foi estudada nos seres humanos.

No caso de doença com temperatura elevada, o seu médico adiará a vacinação até sentir-se melhor. Na presença de uma infeção de menor importância, como uma constipação, não deve ser necessário adiar a vacinação, mas fale primeiro com o seu médico ou enfermeiro.

IMVANEX pode não proteger completamente todas as pessoas que foram vacinadas.

A vacinação prévia com IMVANEX pode modificar a resposta cutânea (“pega da vacina”) a uma vacina contra a varíola com competência replicativa subsequentemente administrada, resultando numa pega da vacina diminuída ou ausente.

Outros medicamentos e vacinas e IMVANEX

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos ou se tiver recebido recentemente qualquer outra vacina.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico. A utilização desta vacina durante a gravidez e amamentação não é recomendada. Contudo, o seu médico avaliará se o possível benefício em termos de prevenção da varíola, da varíola dos macacos e da doença causada por vírus Vaccinia supera os riscos potenciais para si e para o seu feto/bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não existe informação sobre os efeitos de IMVANEX sobre a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, é possível que se sentir qualquer dos efeitos indesejáveis indicados na secção 4, alguns destes possam afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas (por exemplo, tonturas).

IMVANEX contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como é administrado IMVANEX

Esta vacina pode ser-lhe administrada quer tenha ou não recebido, no passado, a vacinação contra a varíola.

A vacina será injetada sob a pele, de preferência no braço, por um médico ou um enfermeiro. Não deve ser injetada num vaso sanguíneo.

Se nunca foi vacinado contra a varíola, a varíola dos macacos ou vírus Vaccinia:

- Receberá duas injeções.
- A segunda injeção ser-lhe-á administrada em não menos de 28 dias após a primeira.
- Assegure-se de que completa o ciclo de vacinação de duas injeções.

Se foi vacinado anteriormente contra a varíola, a varíola dos macacos ou vírus Vaccinia:

- Receberá uma injeção.
- Se o seu sistema imunitário estiver debilitado receberá duas injeções com a segunda injeção em não menos de 28 dias após a primeira.

Caso falte a uma marcação para a sua injeção de IMVANEX

No caso de se ter esquecido de uma injeção planeada, informe o seu médico ou enfermeiro para organizar outra visita.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização desta vacina, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, esta vacina pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Contacte imediatamente um médico, ou dirija-se imediatamente ao serviço de urgências do hospital mais próximo se tiver qualquer dos seguintes sintomas:

- dificuldade em respirar
- tonturas
- inchaço da face e pescoço.

Estes sintomas podem ser um sinal de uma reação alérgica grave.

Outros efeitos indesejáveis

Se já teve dermatite atópica, poderá ter reações locais da pele mais intensas (como vermelhidão, inchaço e comichão) e outros sintomas gerais (como dores de cabeça, dor nos músculos, enjoo ou cansaço), assim como uma exacerbação ou agravamento da sua afeção da pele.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes comunicados foram no local de injeção. A maior parte deles foram de natureza ligeira a moderada e resolveram-se em sete dias, sem qualquer tratamento.

Se tiver quaisquer dos seguintes efeitos indesejáveis, fale com o seu médico:

Muito frequentes (afetam mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- dores de cabeça,
- músculos doridos,
- enjoo,
- cansaço,
- dor, vermelhidão, inchaço, dureza ou comichão no local de injeção.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- arrepios,
- febre,
- tonturas,
- dor nas articulações, dor nas extremidades,
- perda de apetite,
- nódulo, descoloração, nódoa negra ou calor no local de injeção.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- infeção do nariz e garganta, infeção das vias respiratórias superiores,
- inchaço dos gânglios linfáticos,
- sono anormal,
- tonturas, sensação anormal na pele,
- rigidez muscular,
- dores de garganta, corrimento nasal, tosse,
- diarreia, vômitos, erupção na pele, comichão, inflamação da pele,

- hemorragia, irritação, inchaço nas axilas, sensação de mal-estar, rubor, dor no peito,
- um aumento dos valores laboratoriais do coração (como a troponina I), aumento das enzimas do fígado, diminuição da contagem de glóbulos brancos, diminuição do volume médio de plaquetas.

Raros (podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas):

- infecção dos seios nasais,
- gripe,
- vermelhidão e desconforto nos olhos,
- urticária,
- descoloração da pele,
- transpiração,
- nódoas negras na pele,
- suores noturnos,
- nódulo na pele,
- dor nas costas,
- dor no pescoço,
- câibras musculares,
- dor nos músculos,
- fraqueza muscular,
- inchaço dos tornozelos, pés ou dedos,
- batimento mais rápido do coração,
- dor de ouvidos e garganta,
- dor abdominal,
- boca seca,
- sensação de andar à roda (vertigens),
- enxaqueca,
- doença dos nervos que causa fraqueza, formigueiros ou dormência,
- sonolência,
- descamação, inflamação, sensação anormal na pele, reação no local de injeção, erupção na pele, formigueiros, secura, perturbação dos movimentos, bolhas no local de injeção,
- fraqueza,
- doença do tipo gripe,
- inchaço da face, boca e garganta,
- aumento da contagem de glóbulos brancos,
- nódoa negra.

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- O lado da face afetado fica “descaído” temporariamente (paralisia de Bell).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar IMVANEX

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize esta vacina após o prazo de validade impresso no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no congelador (a -20 °C +/-5 °C ou a -50 °C +/-10 °C ou a -80 °C +/-10 °C). O prazo de validade depende da temperatura de conservação. Não tornar a congelar a vacina depois de descongelada. Após descongelação, a vacina pode ser conservada entre 2 °C-8 °C no escuro durante um período de até 2 meses dentro do prazo de validade aprovado antes de ser utilizada.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de IMVANEX

Uma dose (0,5 ml) contém:

- A substância ativa é o vírus Vaccinia Ankara modificado vivo – Bavarian Nordic ¹, não menos de 5 x 10⁷ UInf.*
*unidades infecciosas
¹Produzido em células de embrião de pinto
- Os outros componentes são trometamol, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

Esta vacina contém resíduos vestigiais de proteína de galinha, benzonase, gentamicina e ciprofloxacina.

Qual o aspeto de IMVANEX e conteúdo da embalagem

Depois da vacina congelada ter sido descongelada, IMVANEX é uma suspensão leitosa, amarela clara a branca pálida.

IMVANEX é apresentado sob a forma de uma suspensão injetável num frasco para injetáveis (0,5 ml). IMVANEX é apresentado em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis de dose única, 10 frascos para injetáveis de dose única ou 20 frascos para injetáveis de dose única. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar todos os anos, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UR/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções para a preparação e administração da vacina:

Deve deixar-se o frasco para injetáveis atingir a temperatura ambiente entre 8 °C e 25 °C antes da utilização. Agitar suavemente antes de utilizar. Antes da administração inspecione visualmente a suspensão. No caso de sinais de partículas e/ou aspeto anormal, a vacina deve ser eliminada. Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização.

É extraída uma dose de 0,5 ml numa seringa para injeção.

Após descongelação, a vacina pode ser conservada entre 2 °C-8 °C no escuro durante um período de até 2 meses dentro do prazo de validade aprovado antes de ser utilizada.

Não tornar a congelar a vacina depois de descongelada.

Na ausência de estudos de compatibilidade, esta vacina não pode ser misturada com outras vacinas.